

Aus dem Institut für Physiologie, Physiologische
Chemie und Ernährungsphysiologie im Fachbereich
Tiermedizin der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. D. Giesecke
Angefertigt unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. E. Scharrer

ENTWICKLUNGSBEDINGTE VERÄNDERUNGEN
DES RENALEN MONOSACCHARIDTRANSPORTES,
BEI LÄMMERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde des
Fachbereiches Tiermedizin der Ludwig-Maximilian-
Universität München

von
Helmut Scholl
aus
Altheim
München 1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Physiologie, Physiologische
Chemie und Ernährungsphysiologie im Fachbereich
Tiermedizin der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. D. Giesecke
Angefertigt unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. E. Scharrer

ENTWICKLUNGSBEDINGTE VERÄNDERUNGEN
DES RENALEN MONOSACCHARIDTRANSPORTES
BEI LÄMMERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde des
Fachbereiches Tiermedizin der Ludwig-Maximilian-
Universität München

von
Helmut Scholl
aus
Altheim
München 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof.Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Priv.-Doz. Dr. E. Scharrer
Korreferent: Prof. Dr. A. Schmid

Tag der Promotion: 21. Februar 1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
LITERATUR	
A Anatomische Vorbemerkungen	3
B Ort und Art des aktiven renalen Monosaccharidtransportes	4
C Theorien über den aktiven renalen Monosaccharidtransport	6
D Untersuchungen über den aktiven renalen Monosaccharidtransport an Nierenrindenschnitten und isolier- ten Bürstensaummembranen	9
E Altersabhängigkeit des renalen Monosaccharidtransportes	12
F Fütterungsabhängigkeit des renalen Monosaccharidtransportes	13
G Der Einfluß von Hormonen auf den renalen Monosaccharidtransport	
Ga) Insulin	13
Gb) Glucocorticoide	14
H Die Wirkung von zyklischem AMP (Adenosin-3'5'-phosphat) auf den renalen Monosaccharidtransport	15
METHODISCHER TEIL	
a) Tiermaterial	16
b) Fütterung der Versuchstiere	17
c) Anfertigung der Nierenrindenschnitte	19
d) Inkubationsbedingungen	20
e) Bestimmungsverfahren	20
f) Versuchskriterien	21
g) Statistik	23
ERGEBNISSE	24
A Intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C - markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid und ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern und Schafen	24

B	Einfluß der Vormagenentwicklung auf die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid und ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern	24
C	Einfluß von Hormonen auf die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid und ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern, Schafen und Rehen	32
D	Beeinflussung der intrazellulären Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern mit unterschiedlicher Vormagenentwicklung durch zyklisches Adenosin-3'5'-phosphat (cAMP)	39
E	Einfluß von Pyruvat auf die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten vom Schaf	41
F	Bedeutung der Na^+ -Konzentration des Inkubationsmediums für die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten von Lamm, Schaf und Reh	43
G	Die Beeinflussung der intrazellulären Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten von Lämmern durch D-Glucose	43
H	Der Einfluß des Alters der Versuchstiere auf den extrazellulären Raum von Nierenrindenschnitten	45
J	Die Metabolisierung von 2-Desoxy-D-glucose	48
	DISKUSSION	49
	ZUSAMMENFASSUNG	56
	SUMMARY	58
	LITERATURVERZEICHNIS	60

EINLEITUNG

Monosaccharide können vom Epithel des proximalen Nierentubulus gegen ein Konzentrationsgefälle aus dem Primärharn rückresorbiert werden. Dem Vorgang liegt eine durch die lumenzugewandte Membran erfolgende aktive Aufnahme der betreffenden Zucker in die Epithelzellen des Nierentubulus zugrunde (1-25). Dagegen scheint der Übertritt von Zuckern aus dem Tubulusepithel in das Interstitium ein passiver Vorgang zu sein (14). Da Nierenrindenschnitte hauptsächlich aus Zellen des proximalen Tubulus bestehen, können sie zum Studium des renalen Monosaccharidtransportes verwendet werden (26).

In Untersuchungen über den aktiven intestinalen Monosaccharidtransport beim jungen Wiederkäuer konnte mit fortschreitender Vormagenentwicklung eine graduelle Rückbildung des aktiven intestinalen Glucosetransportes festgestellt werden (27, 28). Hierbei handelt es sich möglicherweise um eine Adaptation an ein sich ständig verringerndes Substratangebot, da beim Wiederkäuer mit fortschreitender Vormagenentwicklung in zunehmendem Maße weniger Kohlenhydrate in den Dünndarm gelangen. Eine ähnliche Problemstellung ergibt sich beim jungen Wiederkäuer auch für den aktiven renalen Monosaccharidtransport. Beim Schaf mit vollentwickeltem Vormagensystem ist nämlich der Glucosespiegel des Plasmas und damit auch des glomerulären Filtrats erheblich niedriger als beim Lamm (29-49). Deshalb muß aus dem Primärharn des Schafes vergleichsweise weniger Glucose resorbiert werden, zumal die glomeruläre Filtrationsrate, ausgedrückt in ml/Min.kg Körpergewicht, beim jungen Lamm und beim erwachsenen Schaf ähnlich ist (50). Es interessierte daher u.a., ob die Aufnahme von Monosacchariden in Nierenrindenzellen beim Lamm mit fortschreitender Vormagenentwicklung ebenfalls

eine Rückbildung erfährt. Darüberhinaus wurde geprüft, ob der renale Monosaccharidtransport bei Lämmern und Schafen durch Stoffwechselhormone (Insulin, Glukagon und Glucocorticoide) beeinflusst wird, da bislang über die Wirkung von Hormonen auf den renalen Monosaccharidtransport kaum Ergebnisse vorliegen.

LITERATUR

A Anatomische Vorbemerkungen

Die Niere besteht aus Nierenbecken, Nierenmark, Nierenrinde und Nierenkapsel. Für den aktiven renalen Monosaccharidtransport ist unter physiologischen Bedingungen nur der hauptsächlich in der Nierenrinde liegende proximale Tubulus verantwortlich. Der proximale Nierentubulus des Säugetieres ist anatomisch in die geschlängelte Pars convoluta und die gerade, in das Mark absteigende Pars recta unterteilt. Diese reicht etwa bis zur Mitte der äußeren Markzone und geht dann in den dünnen Teil der Henle'schen Schleife über.

Das Epithel des proximalen Tubulus besteht aus einer einzigen Lage kubischer Zellen von ungefähr 10 μ Höhe. Die dem Tubulus-Lumen zugewandte Seite der Zellen besitzt eine Plasmamembran, die zu einer Bürstensaummembran umgebildet ist. Der peritubuläre Pol der Zellen sitzt auf einer Basalmembran. Der Bürstensaum des proximalen Tubulus der Niere besteht aus einer großen Anzahl schlanker Fortsätze (Mikrovilli), die frei beweglich sind und ins Tubuluslumen vorragen. Diese Mikrovilli vergrößern die luminale Oberfläche der Tubuluszelle auf das etwa 40-fache. Man hat festgestellt, daß in frühen embryonalen Stadien nur vereinzelt kurze Mikrovilli vorhanden sind. Zur Zeit des Beginns der glomerulären Filtration beginnen sie jedoch aus der Zelloberfläche herauszuwachsen (64-66). Rostgaard (67) zeigte, daß die Filamente der Mikrovilli die Fähigkeit haben, das schwere Meromyosin zu binden. Dies deutet auf die Gegenwart kontraktiler Mechanismen in den Mikrovilli hin und läßt vermuten, daß Bewegungen der Mikrovilli bei Resorptionsvorgängen eine Rolle spielen könnten.

Die Basalmembran stellt eine den Tubulus umgebende Membran dar. Die benachbarten Tubuluszellen sind durch zahlreiche Fortsätze miteinander verzahnt. Dies führt zu einer Vergrößerung der basalen Tubulusfläche. Es liegt nahe, daß die peritubuläre Oberfläche der Tubuluszellen ein passives Durchtreten kleiner Moleküle und Ionen nicht beeinträchtigt, da Protein-Moleküle, wie z.B. Peroxidase (MG 40 000) leicht hindurchtreten können. Bruce (21) konnte nachweisen, daß die Permeabilität der basalen Zelloberfläche der Tubuluszellen der Niere viel höher ist, als die dem Lumen zugewandte Zelloberfläche.

B Ort und Art des aktiven renalen Monosaccharidtransportes

Mit üblichen chemisch-analytischen Methoden ist im ausgeschiedenen Urin beim gesunden Lebewesen keine D-Glucose nachweisbar. Dies gab den Anstoß zu den ersten Rückresorptionsstudien, die an Amphibien- und Froschnieren durchgeführt wurden. Hierbei konnte festgestellt werden, daß D-Glucose im Glomerulum filtriert und bei normaler Plasmaglukosekonzentration im proximalen Konvolut praktisch vollständig ins Blut rückresorbiert wird (68-71). Dies wurde auch für die Ratte bestätigt (72, 17). Bei stop-flow-Untersuchungen gelang es ebenfalls, die Glucoserückresorption im proximalen Tubulus zu lokalisieren (15). Weitere Versuche mit dieser Technik zeigten, daß bei normalen Plasmaglukosekonzentrationen während des Zeitraumes des fehlenden Nettowasserflusses sowohl durch die Sammelrohre der Niere als auch durch das Epithel des Nierenbeckens sehr kleine Mengen Glucose in den Harn gelangten (73). Dies konnte durch genaue

kinetische Studien des Glucosetransportes bestätigt werden (9, 14, 76). In diesen Untersuchungen wurde ferner festgestellt, daß der Glucosetransport des proximalen Tubulus der Rattenniere aus einer passiven und einer aktiven Komponente besteht. Die passive Komponente kann jedoch bei den normalerweise vorkommenden transtubulären Konzentrationsdifferenzen vernachlässigt werden.

In der ersten quantitativen Untersuchung der Glucoseausscheidung beim Hund konnten Ni und Rehberg 1930 (74) keine maximale Rückresorptionsrate der Tubulusepithelzellen für Glucose nachweisen. Spätere Untersuchungen (75, 77-81) führten zu dem Ergebnis, daß die Nierentubuli von Hund und Mensch im Gegensatz zur Katze (176) eine maximale Glucosetransportkapazität ($T_m G$) aufweisen. Nach Ansicht der betreffenden Autoren wirken sich Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nicht auf die Rückresorptionskapazität für Glucose aus. Demgegenüber ergab sich in anderen Untersuchungen bei stärkerer Änderung der glomerulären Filtrationsrate durchweg eine positive Korrelation zwischen Glucoserückresorption und glomerulärer Filtrationsrate (6, 17, 20, 82-92). Nach Ansicht einiger Autoren besteht auch eine Beziehung zwischen der Na^+ - sowie Wasserrückresorption und der Glucoserückresorption. Besonders die Wechselwirkung zwischen der Na -Ionenkonzentration und der Glucoserückresorption wurde häufig untersucht und bestätigt (8, 83, 92, 142-144).

C Theorien über den aktiven renalen Monosaccharidtransport

Frühere Untersuchungen über den aktiven renalen Monosaccharidtransport konzentrierten sich hauptsächlich auf Glucose als Transportsubstrat. Chinard (3) gelang bei seinen Versuchen der Nachweis, daß nach Injektion von ^{14}C -markierter Glucose in die Arteria renalis, die ^{14}C -markierte Glucose fast vollständig in der Nierenvene wiedergefunden werden konnte. Der Umstand, daß Glucose im Stoffwechsel sowohl synthetisiert als auch abgebaut werden kann, führte bald zu der Vermutung, daß metabolische Transformationen der Glucose für ihre Rückresorption im proximalen Tubulus verantwortlich sein könnten. Lundsgaard (93) war der Begründer der sog. Phosphorylierungs-Dephosphorylierungstheorie des renalen Glucose-Transportes. Er nahm an, daß Glucose durch Umwandlung in Glucose-6-phosphat mit Hilfe von Hexokinase und ATP von der Tubulärflüssigkeit in das Cytoplasma der Tubuluszelle gelange. Dort würde dann die Rückumwandlung in Glucose und anorganisches Phosphat erfolgen. Einige Autoren unterstützten diese Theorie (94, 95). Taggart (96) sammelte die gegen diese Transporttheorie sprechenden Untersuchungen.

Keston (98-100) vertrat die Mutarotase-Theorie des renalen Glucose-Transportes. Er nahm an, daß das Enzym Mutarotase, das in den Nierentubuli in hoher Konzentration nachgewiesen werden konnte, die Umwandlung von α -D-Glucose - in dieser Form liegen ungefähr zwei Drittel der Gesamtglucose im Glomerulumfiltrat vor - in β -D-Glucose katalysiert. Demnach würde ein Gradient für die Diffusion von α -D-Glucose entstehen. Der angegebene Transportmechanismus würde außerdem nur minimale Energieansprüche stellen. Diese Theorie fand einige

Unterstützung (101-105). Phlorizin, ein Hemmer der Mutarotase (106) führt jedoch zu einer Glucosurie, bei welcher weder die Ausscheidung des α - noch diejenige des β -Anomers verändert ist (107). Außerdem bestehen keine eindeutigen Beziehungen zwischen der durch Nierengifte hervorgerufenen Glucosurie und dem Abfall der renalen Mutarotaseaktivität (108).

Die dritte Theorie über den renalen Glucosetransport basiert auf der renalen Bildung des Disaccharides Trehalose aus Glucose. Dies wird mit Hilfe von ATP durch eine Reihe biochemischer Reaktionen erreicht. Trehalose kann dann durch das Enzym Trehalase im Tubulusepithel wieder in 2 Moleküle Glucose hydrolisiert werden. Daß die Niere sowohl Trehalose als auch Trehalase enthält, konnte nachgewiesen werden (109-111). Jedoch gibt es auch Untersuchungen, die dieser Theorie widersprechen (112, 113). So wurde z.B. festgestellt, daß sich die räumliche Anordnung von Trehalase im Tubulusepithel nicht mit derjenigen des "Glucoserezeptors" deckt (114).

Seit der Untersuchung des renalen Zuckertransportes durch Shannon (78) wird meist angenommen, daß ein Carrier an der Glucosерückresorption beteiligt ist (2, 115-125, 128). Hierfür sprechen neben der Saturierbarkeit des renalen Monosaccharidtransportes auch die Spezifität des Transportes für strukturell verwandte Substrate.

Ob der renale Glucose-Carrier mit der sogenannten Na^+ - K^+ -Pumpe in Verbindung zu bringen ist, wird noch diskutiert (126, 127).

Bei Untersuchungen zur Aufdeckung der Substratspezifität des renalen Zucker-Carriers kam Silverman (129-131)

zu folgendem Ergebnis:

1. Glucose reagiert sowohl mit dem Bürstensaum als auch mit der antiluminalen Membran.
2. Diese Wechselwirkung zeigt unterschiedliche Sensitivität auf Phlorizin, wobei Phlorizin, ein kompetitiver Inhibitor des renalen Glucose-transportes, die Bindung von Glucose an die Bürstensaummembran stärker hemmt als die Anlagerung von Glucose an die antiluminale Membran.
3. Der Monosaccharid-Carrier der Bürstensaummembran hat eine Affinität zu Hexosen mit einem Pyranose-ring und OH-Gruppen an den C-Atomen 3 und 6 in der Konfiguration der D-Glucose.
4. Zur Wechselwirkung einer Hexose mit der antiluminalen Membran des Tubulusepithels sind ein Pyranose-Ring, Hydroxygruppen an C-1 und C-2 und, falls vorhanden, OH-Gruppen an den C-Atomen 3 und 6 in D-Konfiguration essentiell. Für die Wechselwirkung von Substraten, die diesen Bedingungen entsprechen, mit der antiluminalen Membran schließt Silverman ~~an~~ Vorhandensein von mehreren, verschiedenen Rezeptoren nicht aus. Für diese Wechselwirkung zwischen Monosacchariden und luminaler Bürstensaummembran postuliert er jedoch nur einen Rezeptor.

Diese Vorstellungen differieren etwas von denen Diedrichs (117), der ohne auf die anatomischen Gegebenheiten (luminale und antiluminale Membran) einzugehen, annahm, daß der renale Zucker-Carrier zwei Bindungsstellen besitze.

D Untersuchungen über den aktiven renalen Monosaccharidtransport an Nierenrindenschnitten und isolierten Bürstensaummembranen

Krane und Crane (56) untersuchten als erste den renalen Monosaccharidtransport an Nierenrindenschnitten unter Verwendung von D-Glucose und D-Galaktose als Transportsubstrate. Für D-Glucose konnte keine Akkumulation in den Nierenrindenzellen festgestellt werden. Dies lag an der raschen Metabolisierung der Glucose. Für D-Galaktose ließ sich eine gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgende Aufnahme in die Nierenrindenschnitte nachweisen. Um die Metabolisierung des Substrats bei derartigen Untersuchungen als Fehlerquelle auszuschalten, wurden bei späteren Untersuchungen nicht oder nur geringfügig metabolisierbare Zucker bzw. Zuckerderivate verwandt.

In neueren Untersuchungen stellte sich heraus, daß die gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgende α -Methyl-D-glucopyranosid- bzw. 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme durch Glucose gehemmt wurde (54, 59, 132). Auch Galaktose inhibierte die α -Methyl-D-glucopyranosid- und 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme in die Nierenrindenschnitte (132, 134).

Für die Akkumulation von α -Methyl-D-glucopyranosid (51, 55, 132, 59, 133, 134, 135) und D-Fruktose (136) in Nierenrindenzellen wurde eine Na^+ -Abhängigkeit nachgewiesen, während die Aufnahme von 2-Desoxy-D-glucose und 2-Desoxy-D-galactose in die Nierenrindenzellen von der Na-Konzentration im Tubuluslumen nicht beeinflusst wurde (134, 137). Dies führte Kleinzeller (54) zu der Annahme, daß der renale Transport von 2-Desoxy-hexosen Na^+ -unabhängig sei und daß

Hexosen mit einer hydrophilen Gruppe am C-2-Atom und Hydroxylgruppen am C-3- und C-6-Atom nur in Gegenwart von Na^+ vom Epithel des proximalen Nierentubulus aktiv transportiert würden. Für L- bzw. D-Arabinose konnte an Nierenrindenschnitten kein aktiver Transport nachgewiesen werden (134). Neuere Untersuchungen mit isolierten Bürstensaummembranen des proximalen Nierentubulus haben trotz unterschiedlicher präparativer und analytischer Techniken übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich des renalen Transportes der Steriosomere D- und L-Glucose gebracht (1, 8, 12, 121). D-Glucose und das Glykosid Phlorizin haben danach dieselben Bindungsstellen im Bürstensaum, während L-Glucose weder mit D-Glucose noch mit Phlorizin um die Bindungsstelle konkurriert. In diesen Untersuchungen wurde auch gezeigt, daß Na^+ die Bindung von D-Glucose bzw. Phlorizin an die Bürstensaummembran fördert. Demgegenüber zeigten Ca^{2+} , Mg^{2+} und K^+ -Ionen keinen deutlichen Effekt. Es wird jedoch angenommen, daß diese Ionen an der Energiebereitstellung für den aktiven renalen Glucosetransport beteiligt sind.

Ein Vergleich der in vivo- und in vitro-Versuche zeigt, daß unter beiden Bedingungen bezüglich des renalen Monosaccharidtransportes im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse erhalten wurden (54). Unterschiedliche Meinungen herrschen nur hinsichtlich des Transportes von 6-Desoxy-D-galactose und D-Xylose. Bei Untersuchungen an Nierenrindenschnitten konnte für beide Zucker eine geringe, aktive Aufnahme in die Nierenrindenzellen dargestellt werden. In in vivo-Versuchen dagegen konnte für 6-Desoxy-D-glucose keine aktive Rückresorption festgestellt werden (129). Bei Xylose widersprechen sich die Ergebnisse der in vivo-Versuche (129, 138-140). Ansonsten werden die Monosaccharide, die bei in vitro-Untersuchungen eine

hohe intrazelluläre Akkumulation in Nierenrindenzellen zeigen, auch in vivo aktiv rückresorbiert. Im Hinblick auf die Mechanismen des renalen Monosaccharidtransports herrschen jedoch unterschiedliche Meinungen. Kleinzeller stellte bei seinen in vitro-Untersuchungen an Kaninchennieren 2 renale Monosaccharidtransportsysteme fest: ein Na^+ -abhängiges und ein Na^+ -unabhängiges System (54, 134, 135). Das Na^+ -abhängige Transportsystem stimmt mit dem von Silverman an der Hundeniere in in vivo-Untersuchungen gefundenen G (=Glucose) Rezeptor des renalen Monosaccharidtransportes überein (120, 129-131). Auch die von Bode (173) und Glossmann (174) an der renalen Bürstensaummembran von Ratten festgestellten Glucose-rezeptoren waren dem von Silverman beschriebenen G-Rezeptor sehr ähnlich. Glossmann ordnete den 2-Desoxy-D-glucose-Transport auf Grund seiner Phlorizinsensitivität ebenso wie Silverman dem G-Rezeptor zu. Dies steht im Widerspruch zu Kleinzellers Theorie über den renalen Monosaccharidtransport, der für 2-Desoxy-D-glucose ein eigenes Transportsystem postuliert. Dieser Autor konnte - im Gegensatz zu Glossmann - auch für den 2-Desoxy-D-glucose-Transport nur eine geringe Phlorizinsensitivität nachweisen (134). Bode, der 2 Monosaccharidrezeptoren in der Bürstensaummembran feststellte, vermutet, daß der von ihm zuletzt festgestellte Rezeptor R_3 mit dem Na^+ -unabhängigen Transportsystem von Kleinzeller identisch ist.

Nach neueren Untersuchungen von Silverman (131), der ursprünglich 2 Monosaccharidrezeptoren im proximalen Tubulusepithel der Hundeniere vermutete, existiert in der luminalen Membran des Tubulusepithel lediglich ein Monosaccharidrezeptor, während Glossmann sowohl einen Ein-Rezeptor-Mechanismus als auch ein System mit mehreren

Rezeptoren in Erwägung zieht. Ullrich (141) nimmt ebenso wie Silverman an, daß in der Niere nur ein Transportsystem für Monosaccharide existiert. Für 2-Desoxy-D-glucose konnte nämlich in seinen Mikroperfusionsuntersuchungen an der Rattenniere kein aktiver transepithelialer Transport nachgewiesen werden.

Busse (175) untersuchte den renalen Glucosetransport an der Kaninchenniere und fand 2 Transportmechanismen, für die er jedoch nur einen gemeinsamen Carrier annimmt. Das eine System (A) hat bei einer geringen Transportkapazität für Glucose eine hohe Glucoseaffinität und ist Na^+ -abhängig. Das andere System (B) zeichnet sich durch eine hohe Glucosetransportkapazität aus und weist nur eine geringe Affinität gegenüber Glucose auf. Es ist zudem Na^+ -unabhängig. Busse stellt fest, daß das System A dem von Kleinzeller beschriebenen renalen Glucosetransportsystem sehr ähnlich ist. Chesseney (116) kam bei seinen Untersuchungen über den renalen Glucosetransport an der Kaninchenniere zu einem analogen Ergebnis. Er vertritt jedoch die Meinung, keines der beiden Systeme benötige Na-Ionen.

E Altersabhängigkeit des renalen Monosaccharidtransportes

Untersuchungen über die maximale Transportkapazität der Niere für Glucose (Tm_G) haben gezeigt, daß der Tm_G -Wert sich mit dem Alter ändert (145-148). Er steigt beim Neugeborenen nach der Geburt an und erreicht seine höchsten Werte beim jungen Erwachsenen, um mit fortschreitendem Alter wieder abzusinken. Bei in vitro-Versuchen an Nierenrindenschnitten von Ratten konnte für α -Methyl-D-glucopyranosid erst ab dem 25. Lebenstag eine dem erwachsenen Tier adäquate Transportaktivität nachgewiesen

werden. Bis zum 5. Lebenstag kam es in diesem Fall zu keiner Akkumulation von α -Methyl-D-glucopyranosid in den Nierenrindenzellen (59, 132). Auch Galactose kann in Nierenrindenzellen neugeborener Ratten nicht akkumuliert werden (101).

F Fütterungsabhängigkeit des renalen Monosaccharidtransportes

Die Verfütterung von Diäten mit unterschiedlichem Proteingehalt wirkt sich beim Säugetier auf Funktion und Struktur der Niere aus (149). So hat bei Schafen proteinreiche Fütterung neben einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Blutflusses eine Zunahme der maximalen Transportkapazität für Glucose zur Folge.

Untersuchungen über den Einfluß der Vormagenentwicklung und der daraus resultierenden Umstellung des Intermediärstoffwechsels auf den renalen Zuckertransport liegen bis jetzt noch nicht vor.

G Der Einfluß von Hormonen auf den renalen Monosaccharidtransport

Ga) Insulin

Bei Untersuchungen über die Verteilung und Metabolisierung von Insulin im Körper (150-156) konnte die höchste Insulin-Konzentration in der Niere und hier vor allem im proximalen Tubulus gefunden werden. In autoradiographischen Untersuchungen konnte Insulin zuerst in den Lumina des proximalen Tubulus und kurze Zeit später in

den Tubuluszellen nachgewiesen werden (152, 153, 157-160). In vivo-Untersuchungen beim Hund und beim Menschen ergaben, daß nach Insulininjektionen der Glucose-Tm-Wert herabgesetzt war (161-163). Dagegen fand Eggleton (164) unter ähnlichen Bedingungen bei der Katze eine Steigerung der tubulären Glucoserückresorption.

In vitro-Untersuchungen an Nierenrindenschnitten über den Effekt von Insulin auf den renalen Zuckertransport führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Flinn (165) konnte bei Ratten nach Insulinzugabe zum Inkubationsmedium keine Änderung der Glucoseaufnahme in die Nierenrindenschnitte feststellen. Mahler (166) dagegen wies an Nierenrindenschnitten von Ratten unter bestimmten Bedingungen (z.B. niedrige Temperatur des Inkubationsmediums bzw. Vorbehandlung der Tiere mit Alloxan) eine Erhöhung der Glucoseutilisation in Gegenwart von Insulin nach. Teng (167) konnte diese positive Wirkung von Insulin auf die renale Glucoseutilisation sowohl an Nierenrindenschnitten gesunder als auch diabetischer Ratten darstellen.

Gb) Glucocorticoide

Nachdem in anderen Geweben (168) spezifische Rezeptoren für Glucocorticoide bereits bekannt waren, gelang es auch, in der Rattenniere (168-169) und in Nieren von Kaninchenfeten derartige Bindungsstellen nachzuweisen (170). In neueren Untersuchungen konnte ein Glucocorticoidrezeptor in hoher Konzentration in der Nierenrinde lokalisiert werden (168). Effekte von Glucocorticoiden auf den renalen Monosaccharidtransport konnten bislang allerdings nicht nachgewiesen werden.

H Die Wirkung von zyklischem AMP (Adenosin-'3-'5-phosphat) auf den renalen Monosaccharidtransport

In in vitro-Untersuchungen an Nierenrindenschnitten von Ratte, Hund und Mensch bewirkte die Anwesenheit von zyklischem AMP im Inkubationsmedium eine Steigerung der intrazellulären Akkumulation von α -Methyl-D-glucopyranosid um ca. 50 % (171). Beim Kaninchen war dieser Effekt noch viel ausgeprägter (Steigerung um ca. 300-400 %)(171). Der tierartlich unterschiedliche Effekt wird darauf zurückgeführt, daß zyklisches AMP beim Kaninchen sowohl den Influx erhöht als auch den Efflux verringert, während z.B. bei der Ratte nur der Influx vom α -Methyl-D-glucopyranosid in die Tubuluszellen ansteigt.

Auf die 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme in die Nierenrindenschnitte wirkte sich zyklisches AMP nicht positiv aus (171). Da Parathormon sowohl die Bildung von zyklischem AMP in der Nierenrinde als auch die Akkumulation von α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten stimuliert, dürfte die Beeinflussung des renalen Monosaccharidtransportes durch Parathormon auf einer Aktivierung der Adenylcyclase beruhen (172).

METHODISCHER TEIL

- a) Tiermaterial
- b) Fütterung der Versuchstiere
- c) Anfertigung der Nierenrindenschnitte
- d) Inkubationsbedingungen
- e) Bestimmungsverfahren
- f) Versuchskriterien
- g) Statistik

a) Tiermaterial

aa) Alle Versuchstiere wurden aus einer Schafslammzucht bezogen. Es handelte sich ausschließlich um Tiere der Rasse "Merino-Landschaf".

ab) Für die Untersuchungen über die Altersabhängigkeit des renalen Monosaccharidtransportes wurden 1-6 Tage alte Lämmer (2,5-8 kg) und 2,5-4 Monate alte Schafe (15-40 kg) verwendet. Bei den Schafen war das Vormagensystem voll entwickelt.

ac) Der Einfluß der Vormagenentwicklung auf den renalen Monosaccharidtransport wurde in zwei Versuchsreihen mit je 12 gleichaltrigen Lämmern geprüft. Diese Tiere wurden vom 1. Tag post partum bis einschließlich 3. Lebenswoche mit Milchaustauschtränke ernährt. Während die eine aus 6 Tieren bestehende Gruppe (Gruppe M) bis zum Versuchsbeginn ausschließlich Milchaustauschtränke bekam, wurden der anderen Hälfte der Tiere von der 3. bis 6. Lebenswoche zusätzlich und von diesem Zeitpunkt an ausschließlich Heu und Kraftfutter angeboten (Gruppe Hk). Bei der Versuchsserie 1 waren die Tiere bei Beginn der Untersuchung 8 Wochen, bei Abschluß der Versuche 10 Wochen alt. Das Durchschnittsgewicht der Hk-Lämmer be-

trug 20,3 kg, das der M-Lämmer 17,0 kg.

Bei der zweiten Versuchsserie begannen die Untersuchungen, als die Lämmer 10 Wochen alt waren, und wurden mit dem letzten Lamm 2 Wochen später (Alter des Tieres 12 Wochen) beendet. Das Durchschnittsgewicht der Hk-Lämmer lag in diesem Fall bei 20,5 kg, das der M-Lämmer bei 20,7 kg.

b) Fütterung der Versuchstiere

ba) Alle Tiere, ausgenommen diejenigen der Fütterungsversuche, wurden am Versuchstag vom Schafslammzuchtbetrieb abgeholt. Die Lämmer befanden sich dort teils noch beim Muttertier (Alter bis 3 Tage), teils wurden sie (Alter 3-6 Tage) an der "Lammbär" mit Milchaustauschtränke gefüttert (Konzentration der Tränke: 160 g Trockenmasse pro 1 l Wasser). Den Schafen wurde bis zur 6. Lebenswoche Milchaustauschfutter in oben genannter Konzentration gefüttert. Dann wurde Kraftfutter (Tab.1) Heu, Maissilage und eine Cu-freie Mineralsalzmischung zur freien Aufnahme zur Verfügung gestellt; ab der 6. Lebenswoche wurde nur noch Kraftfutter, Heu, Maissilage und eine Cu-freie Mineralsalzmischung (Tab. 2) angeboten.

Tabelle 1:

Zusammensetzung des Kraftfutters

Sojaschrot	33	%
Zuckerrübenschnitzel	31,5	%
Haferschrot	17	%
grob gemahlener Gerstenschrot	17	%
Mineralsalz-Vitamin-Mischung ¹⁾	2,5	%
	100	%

¹⁾ Das den von der Schafslammzucht Hoyler, Hochmutting, stammenden Tieren angebotene Kraftfutter enthielt keinen Mineralsalz-Vitamin-Zusatz. Der Zuckerrübenschnitzelanteil betrug in diesem Fall 33 %.

Tabelle 2:

Zusammensetzung der Mineralsalzmischung (1000 g)

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	457,5 g
CaCl_2	177,0 g
K_2HPO_4	209,0 g
$\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$	104,0 g
Fe-Citrat	9,25 g
$\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	9,50 g
ZnCO_3	0,83 g
$\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$	0,40 g
KJ	0,82 g
NaCl	31,70 g
	1000,00 g

bb) Fütterung der M- und Hk-Lämmer

Ausgangsmaterial bei diesen beiden Versuchsserien waren 1-2 Tage alte Lämmer (durchschnittliches Gewicht: 4,4 kg). Diese Tiere wurden in der ersten Lebenswoche täg-

lich 6-mal mit Milchaustauschtränke (Konzentration 160 g Trockenmasse pro 1 l Wasser, 37°C) gefüttert, wobei jedes Tier durchschnittlich 1 l Tränke aufnahm. Die Aufnahme steigerte sich in der 3. Lebenswoche auf 2 Liter und bei den Lämmern der M-Gruppe in der 6. Lebenswoche auf 2,5 l Tränke pro Tier und Tag. Ab diesem Zeitpunkt wurde bei dieser Gruppe die Konzentration der Milchaustauschtränke auf 200 g/l und die Tränkemenge auf 3 Liter pro Tier und Tag erhöht. Von der 3. Lebenswoche an wurde den Lämmern der Hk-Gruppe Heu und Kraftfutter zugefüttert, wobei die tägliche Aufnahme ungefähr 100 g pro Tier betrug. Von diesem Zeitpunkt an wurde die angebotene Milchaustauschtränke langsam reduziert. Mit 6 Wochen, als die Hk-Lämmer durchschnittliche 330 g Kraftfutter pro Tier und Tag aufnahmen, wurde die Verfütterung der Milchaustauschtränke ganz eingestellt. Die Kraftfutteraufnahme steigerte sich daraufhin auf ungefähr 700 g pro Tier und Tag.

In der 2. Versuchsserie erhielten die Hk-Lämmer in der 11. Lebenswoche nur 600 g, in der 12. Lebenswoche nur noch 400 g Kraftfutter pro Tier und Tag. Dies geschah, um eine größere Gewichtsdivergenz zwischen Hk- und M-Lämmern zu vermeiden.

c) Anfertigung der Nierenrindenschnitte

Die Versuchstiere wurden mit Rompun^R (1 mg/kg KGW)¹ und Ketanest^R (2,5 mg/kg KGW)² narkotisiert. Die Nieren wurden nach Eröffnung der Bauchhöhle herauspräpariert und sofort auf Eis gelegt. Dann wurden sie halbiert. Nach Entfernung der Nierenkapsel wurden 25-30 ungefähr 0,5 mm dicke Nierenrindenschnitte mit einem Stadie-Riggs-Microtom hergestellt. Diese wurden bis zur Beendigung des Schneidevorgangs (ungefähr 10 min.) in

1) Bayer, Leverkusen

2) Parke Davis

gekühltem (4°C), oxygeniertem Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer (pH 7,4) aufbewahrt. Anschließend wurden die Schnitte in 75 ml mit einem O_2/CO_2 Gemisch ($\text{O}_2:\text{CO}_2 = 95:5$) begastem auf 22°C eingestellten Henseleit-Bicarbonat-Puffer (pH 7,4) für 10 min. bei einer Schüttelfrequenz von 120 Oszillationen pro min. präinkubiert.

d) Inkubationsbedingungen

Nach Beendigung der Vorinkubation wurden die Schnitte "gevierteilt" und je 4 dieser Schnitte (Gesamtgewicht maximal 220 mg) sofort in die 5 ml Inkubationsmedium enthaltenden 50 ml Erlenmeyerkolben überführt, die sich in einem Schüttelwasserbad (37°C , Schüttelfrequenz 120 Oszillationen pro Minute) befanden. Die Inkubationskolben wurden nach dem Überführen der Schnitte 20 sec. mit dem oben beschriebenen O_2/CO_2 -Gemisch begast und mit Gummistopfen luftdicht verschlossen. Das Inkubationsmedium enthielt immer nur ein radioaktiv markiertes Substrat. Zur Bestimmung des Extrazellulär-raumes diente ^{14}C -markiertes Inulin¹ (Konzentration 10^{-5}mM), zur Untersuchung des Zuckertransportes ^{14}C -markierte 2-Desoxy-D-Glucose ($0,5\text{ mM}$)² und ^{14}C -markiertes Methyl- α -D-glucopyranosid ($0,5\text{ mM}$)¹.

Dieser Versuchsverlauf lehnt sich an die von den anderen Autoren (51-60) beschriebenen Methoden an.

e) Bestimmungsverfahren

Um die ^{14}C -Aktivität der Nierenrindenschnitte zu bestimmen, wurden die Schnitte nach Beendigung der Inkubation aus dem Inkubationsmedium abfiltriert und 2 mal

1) Amersham Buchler GmbH & Co. KG., Braunschweig
2) NEW Chemicals GmbH., Dreieichenhain

kurz in physiologische Kochsalzlösung eingetaucht, um die an der Oberfläche befindliche Aktivität abzuspielen. Anschließend wurden sie mit Filterpapier leicht abgetupft und auf Stanniolpapier gewogen. Sie wurden danach in Zählfläschchen überführt und jeweils mit 1,5 ml des "Sample Solubilizer" Soluene TM 350 (Packard Instruments Company, Inc.) aufgelöst. Hierzu kamen die Zählfläschchen für 16 Stunden in einen auf 37°C aufgeheizten Trockenschrank. Danach erfolgte die ^{14}C -Messung. Zu diesem Zweck wurden die aufgelösten Gewebeproben mittels jeweils 20 ml Toluol-Szintillationslösung (3,5 g Permablend TM 100 III, Packard in 1 l Toluol) im Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen. Für die Bestimmung der Aktivität des Inkubationsmediums wurde 1 ml Inkubationsmedium, das direkt aus dem Inkubationskolben entnommen wurde, in ein Zählfläschchen abpipettiert und mit 20 ml Bray-Szintillationslösung (61) aufgefüllt. Die Messung selbst erfolgte mit einem Tri-Carb-Flüssigkeits-Szintillationszähler Modell 3375 von Packard. Die Meßausbeute betrug für die Nierenrindenschnitte durchschnittlich 80 %, für die Inkubationsmedien zwischen 70 % und 73 %.

f) Versuchskriterien

Die in den Nierenrindenschnitten vorhandene Substrat- bzw. Inulinmenge wurde aus der ^{14}C -Aktivität der aufgelösten Nierenrindenschnitte errechnet.

Um einen möglichst genauen Überblick über den aktiven renalen Monosaccharidtransport zu bekommen, wurden nicht oder nur gering metabolisierbare ^{14}C -markierte Zucker als Transportsubstrate verwendet. Zur Beurteilung der intrazellulären Akkumulation der Transportsubstrate in den Nierenrindenschnitten wurde der für diese während der Inkubation zustande gekommene Konzentrationsgradient

(= Quotient) zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium herangezogen.

Zu diesem Zweck wurde der Gesamtwassergehalt eines Teils der Nierenrindenschnitte bestimmt. Dazu wurden die Schnitte bei 105°C 24 Stunden lang getrocknet. Zieht man den extrazellulären Flüssigkeitsanteil der Schnitte von ihrem Gesamtwassergehalt ab, so erhält man das intrazelluläre Flüssigkeitsvolumen. Die extrazelluläre Flüssigkeit kann durch Zugabe von ^{14}C -markiertem Inulin zum Inkubationsmedium ermittelt werden (62, 63, 52, 53). Da sich Inulin nur im Extrazellulärraum verteilt, kann angenommen werden, daß die Inulinkonzentration des Inkubationsmediums und der extrazellulären Flüssigkeit der Schnitte am Ende identisch sind. Dies gilt auch für die Konzentration der Transportsubstrate im Extrazellulärraum bzw. Inkubationsmedium.

Der Konzentrationsgradient der Transportsubstrate zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium ergibt sich folgendermaßen :

$$\frac{{}^{14}\text{C-Aktivität}^{1)})/\text{ml Intrazellulärflüssigkeit}}{{}^{14}\text{C-Aktivität/ml Inkubationsmedium}}$$

Die dafür erforderliche ^{14}C -Aktivität/ml Intrazellulärflüssigkeit wurde wie folgt berechnet :

$$\frac{{}^{14}\text{C-Akt.}/\text{g Gew.} - {}^{14}\text{C-Akt.}/\text{ml Med.} \times \text{ml Inulinraum}/\text{g Gew.}}{\text{ml Gewebswasser}/\text{g Gewebe} - \text{ml Inulinraum}/\text{g Gewebe}}$$

¹⁾ Zerfälle pro Minute

Der Inulinraum (= ml extrazelluläre Flüssigkeit/g Gewebe) wurde nach folgender Formel ermittelt :

$$\frac{{}^{14}\text{C-Aktivität/g Gewebe}}{{}^{14}\text{C-Aktivität/ml Medium}}$$

g) Statistik

Bei allen aufgeführten Ergebnissen wird die Anzahl der Tiere bzw. der Schnitte (= n), der Mittelwert (= $\bar{x}$) und die Standardabweichung (= s) angegeben. Ob n der Anzahl der Tiere oder der Anzahl der inkubierten Schnitte gleichzusetzen ist, wird jeweils bei den Ergebnissen angeführt.

Die statistische Auswertung der Gruppenunterschiede erfolgte mit Hilfe des zweiseitigen t-Tests nach Student. An Stelle dieses Tests wurde bei Stichprobenzahlen $n < 10$ der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

ERGEBNISSE

A) Intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid und ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern und Schafen.

Sowohl bei den Lämmern (Alter 1-6 Tage) als auch bei den Schafen (Alter 2,5-4 Monate) ergaben sich für die verwendeten Transportsubstrate deutliche Konzentrationsgradienten zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium.

Für α -Methyl-D-glucopyranosid konnte bei 40- bzw. 60-minütiger Inkubation im Vergleich zu den Lämmern eine signifikant höhere intrazelluläre Akkumulation in den Nierenrindenschnitten der Schafe nachgewiesen werden (Abb. 1). Auch bei längeren Inkubationszeiten zeichneten sich ähnliche Unterschiede ab, die allerdings nicht signifikant waren (Abb. 1). Für 2-Desoxy-D-Glucose (DG) dagegen war die intrazelluläre Akkumulation in den Nierenrindenschnitten der Lämmer durchweg signifikant höher als bei den Schafen (Abb. 2).

B) Einfluß der Vormagenentwicklung auf die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid und ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern.

Um den Einfluß der Vormagenentwicklung auf den renalen Monosaccharidtransport prüfen zu können, wurden 12 Lämmer unterschiedlich gefüttert. Sechs der Tiere bekamen bis zum Versuchsbeginn ausschließlich Milchautauschtränke (Gruppe M). Die anderen sechs Tiere wurden frühzeitig auf Heu und Kraftfutter umgestellt, so daß

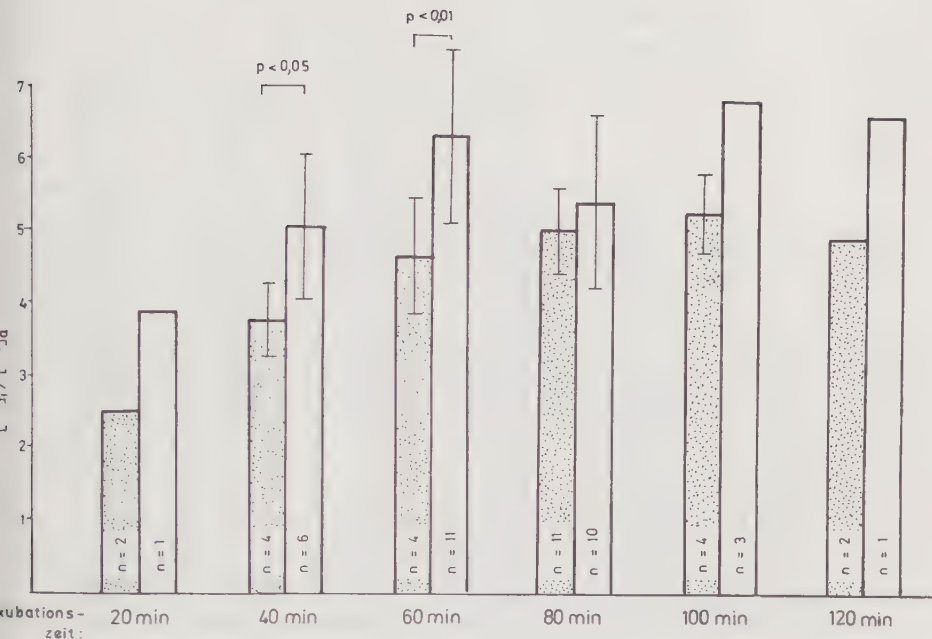


Abb. 1: Die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten von Lämmern und Schafen in Abhängigkeit von der Inkubationszeit.

□ Schafe (Alter 2,5 - 4 Monate)
 ▨ Lämmer (Alter 1-6 Tage)

n Anzahl der Tiere

$\frac{[\text{MG}]_i}{[\text{MG}]_a}$: Konzentrationsgradient von α -Methyl-D-glucopyranosid zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium.

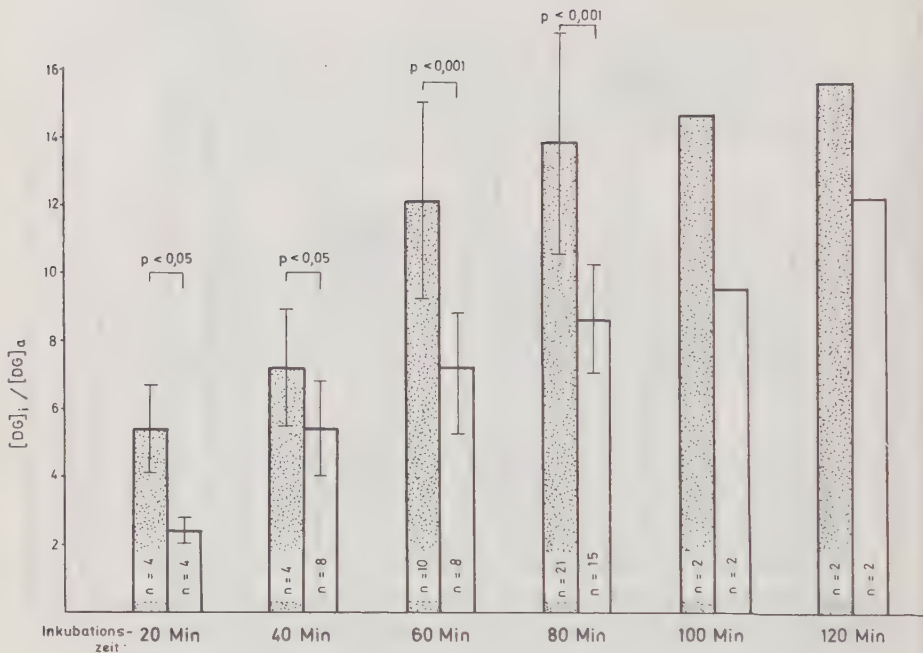


Abb. 2: Die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markiertem 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern und Schafen in Abhängigkeit von der Inkubationszeit.

- ☐ Schafe (Alter 2,5 - 4 Monate)
☒ Lämmer (Alter 1-6 Tage)

n Anzahl der Tiere

$[\text{DG}]_i / [\text{DG}]_a$: Konzentrationsgradient von 2-Desoxy-D-glucose zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium.

sie bei Versuchsbeginn ein voll entwickeltes Vormagensystem aufwiesen (Gruppe Hk). (Siehe Fütterung der Versuchstiere S. 18). Als Index für die Vormagenentwicklung der beiden Gruppen diente das Naßgewicht der Vormägen (Tab. 1A und Tab. 1B).

Wie schon in den vorhergehenden Versuchen ergaben sich auch in diesem Versuch für beide Transportsubstrate deutliche Konzentrationsgradienten zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium. Bei 60- und 90-minütiger Inkubation zeichneten sich für α -Methyl-D-glucopyranosid bei Gruppe Hk geringfügig höhere Konzentrationsgradienten ab als bei Gruppe M (Abb. 3). Bei 30-minütiger Inkubation war dies nicht der Fall.

Hinsichtlich der intrazellulären Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten wurden bei der Gruppe M höhere Werte erhalten als bei der Gruppe Hk. Dieser Gruppenunterschied war allerdings lediglich bei einer Inkubation von 30 Minuten signifikant (Abb. 3). In einem weiteren derartigen Versuch wurde die Inkubationszeit z.T. auf 15 Minuten verkürzt. Abb. 4 veranschaulicht, daß hierbei wiederum bei den M-Lämmern für 2-Desoxy-D-glucose eine höhere intrazelluläre Konzentration in den Nierenrindenschnitten festgestellt werden konnte als bei den Hk-Lämmern. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich bei 80-minütiger Inkubation (Abb. 4).

Tabelle 1 A:

Gewicht der Vormägen von gleichaltrigen Lämmern (Alter 8-10 Wochen), die entweder Milchaustauschranke (Gruppe M) oder Heu und Kraftfutter (Gruppe Hk) erhalten hatten.

Naßgewicht der Vormägen (g)

	voll	leer
Gruppe Hk (n = 5)	2000 ± 115	590 ± 148
Gruppe M (n = 6)	870 ± 296	140 ± 19

Tabelle 1 B:

Gewicht der Vormägen von gleichaltrigen Lämmern (Alter 10-12 Wochen), die entweder Milchaustauschtränke (Gruppe M) oder Heu und Kraftfutter (Gruppe Hk) erhalten hatten.

Naßgewicht der Vormägen (g)

	voll	leer
Gruppe Hk (n = 5)	1926 ± 655	457 ± 110
Gruppe M (n = 6)	1628 ± 189	163 ± 25

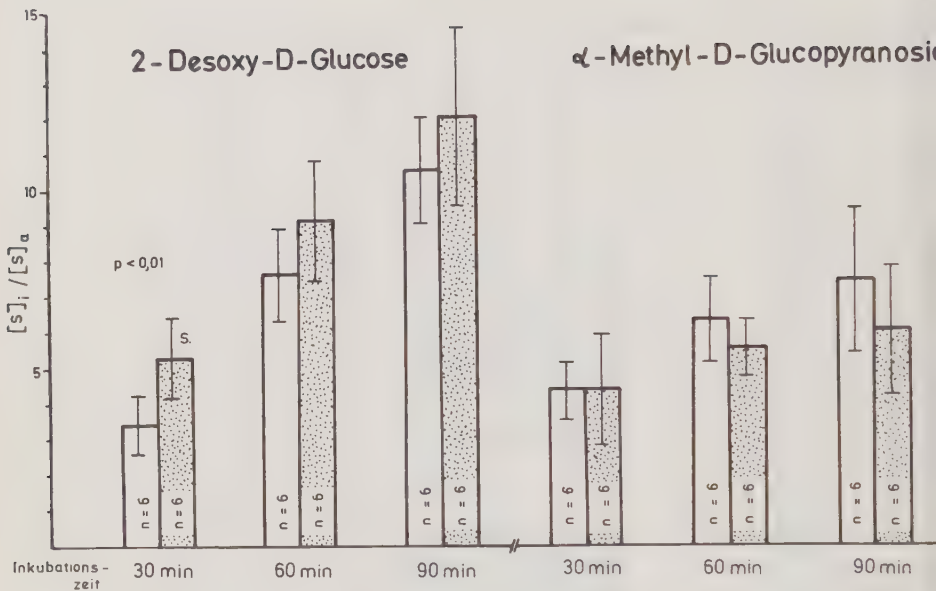


Abb. 3: Die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid (MG) in Nierenrindenschnitten von gleichaltrigen Lämmern (Alter 8-10 Wochen), die entweder Milchaustauschtränke (Gruppe M) oder Heu und Kraftfutter (Gruppe Hk) erhalten hatten bei unterschiedlichen Inkubationszeiten.

Gruppe M
 Gruppe Hk
 n Anzahl der Tiere
 s Standardabweichung
 $[S]_i / [S]_a$: Konzentrationsgradient der Substrate zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Schnitte und dem Inkubationsmedium.

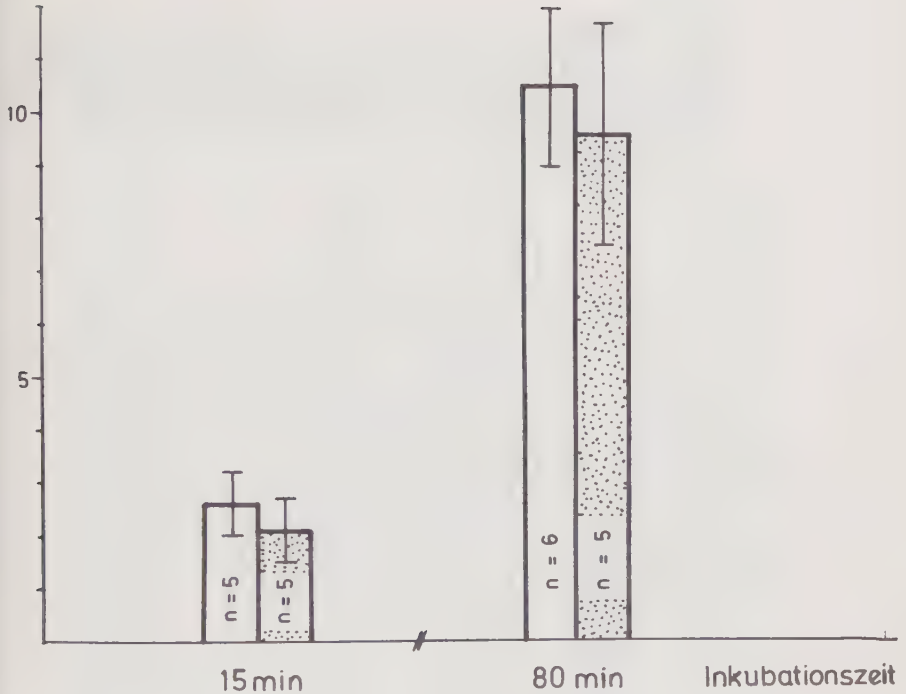


Abb. 4: Die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von gleichaltrigen Lämmern (Alter 10-12 Wochen) die entweder Milchaustauschtränke (Gruppe M) oder Heu und Kraftfutter (Gruppe Hk) erhalten hatten. Inkubationszeit: 15 bzw. 80 Minuten.

□ Gruppe M

▤ Gruppe Hk

n Anzahl der Tiere

s Standardabweichung

$[\text{DG}]_i / [\text{DG}]_a$: Konzentrationsgradient von 2-Desoxy-D-glucose zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Schnitte und dem Inkubationsmedium.

C) Einfluß von Hormonen auf die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid und ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern, Schafen und Rehen.

Ca) Einfluß von Cortison

Da in neueren Untersuchungen Rezeptoren für Glucocorticoide in der Nierenrinde nachgewiesen werden konnten (168, 169), prüften wir den Einfluß von Cortison auf den renalen Monosaccharidtransport an Nierenrindenschnitten von 2 Schafen und 4 Rehen. Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, wirkte sich die Anwesenheit von Cortison (Konzentration 10^{-6} M/l) im Inkubationsmedium auf die intrazelluläre Akkumulation von α -Methyl-D-glucopyranosid und 2-Desoxy-D-glucose in den Nierenrindenschnitten nicht aus.

Cb) Einfluß von Glukagon

Ein Zusatz von Glukagon (Konzentration 10^{-6} M/l) zum Inkubationsmedium beeinflusste die Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose in den Nierenrindenschnitten von Lämmern und Schafen ebenfalls nicht (Abb. 5 und 6). Auch bei gleichaltrigen Tieren (Alter 10-12 Wochen), die entweder Milchaustauschtränke (Gruppe M) oder Heu und Kraftfutter (Gruppe Hk) erhalten hatten, wirkte sich Glukagon nicht auf die Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose in den Nierenrindenzellen aus (Abb. 7).

Tabelle 2:

Der Einfluß von Cortison (Konzentration: 10^{-6} M/l) im Inkubationsmedium auf die intrazelluläre Akkumulation von α -Methyl-D-glucopyranosid (MG) und 2-Desoxy-D-Glucose (DG) in Nierenrindenschnitten von Schafen und Rehen (Inkubationszeit 80 Minuten)

	Schafe (n= 2)		Rehe (n = 4)	
	-	+ Cortison	-	+ Cortison
$[MG]_i / [MG]_a$ ¹⁾	$4,50 \pm 1,09$ (16) ²⁾	$4,44 \pm 0,69$ (16)	$2,77 \pm 0,64$ (32)	$2,61 \pm 0,51$ (32)
$[DG]_i / [DG]_a$ ¹⁾	$8,36 \pm 1,50$ (16)	$9,03 \pm 1,65$ (16)	$5,60 \pm 0,81$ (32)	$6,10 \pm 0,69$ (32)

1) Konzentrationsgradient von MG bzw. DG zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Schnitte und dem Inkubationsmedium.

2) Anzahl der Nierenrindenschnitte

Cc) Einfluß von Insulin

Bei einer 80-minütigen Inkubation und einer Konzentration des Insulins von 0,1 i.E. pro ml Inkubationsmedium konnte bei Lämmern (Alter 1-6 Tage) eine signifikante Steigerung der Aufnahme von 2-Desoxy-D-glucose in den Intrazellulärraum der Nierenrindenschnitte festgestellt werden (Abb. 8). Demgegenüber wirkte sich Insulin unter diesen Bedingungen auf die Akkumulation von α -Methyl-D-glucopyranosid in den Nierenrindenzellen der Lämmer nicht positiv aus (Abb. 8).

Abbildung 5 veranschaulicht, daß beim Schaf bei einer 80-minütigen Inkubation weder die 2-Desoxy-D-glucose noch die α -Methyl-D-glucopyranosid-Aufnahme in die Nierenrindenschnitte durch Anwesenheit von Insulin im Inkubationsmedium beeinflußt wurden.

Bei 10-12 Wochen alten Lämmern, die teils nur Milchaustauschtränke (Gruppe M), teils Heu und Kraftfutter (Gruppe Hk) bekommen hatten, wurde der Einfluß von Insulin auf die renale Zuckeraufnahme bei unterschiedlicher Vormagenentwicklung untersucht. Wie aus Abb. 7 zu ersehen ist, ergab sich hierbei keine signifikante Wirkung von Insulin auf die Aufnahme von 2-Desoxy-D-glucose in die Nierenrindenschnitte von Tieren der Gruppe M bzw. der Gruppe Hk.

Da bei jungen Lämmern Insulin während einer 80-minütigen Inkubation lediglich die Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose nicht jedoch von α -Methyl-D-glucopyranosid stimulierte, interessierte in weiteren Versuchen, ob Insulin möglicherweise bei einer längeren Inkubation der Nierenrindenschnitte den renalen Transport von α -Methyl-D-glucopyranosid beeinflußt. Im Gegensatz zu

- 35 - 2-Desoxy-D-Glucose

α -Methyl-D-glucopyranosid

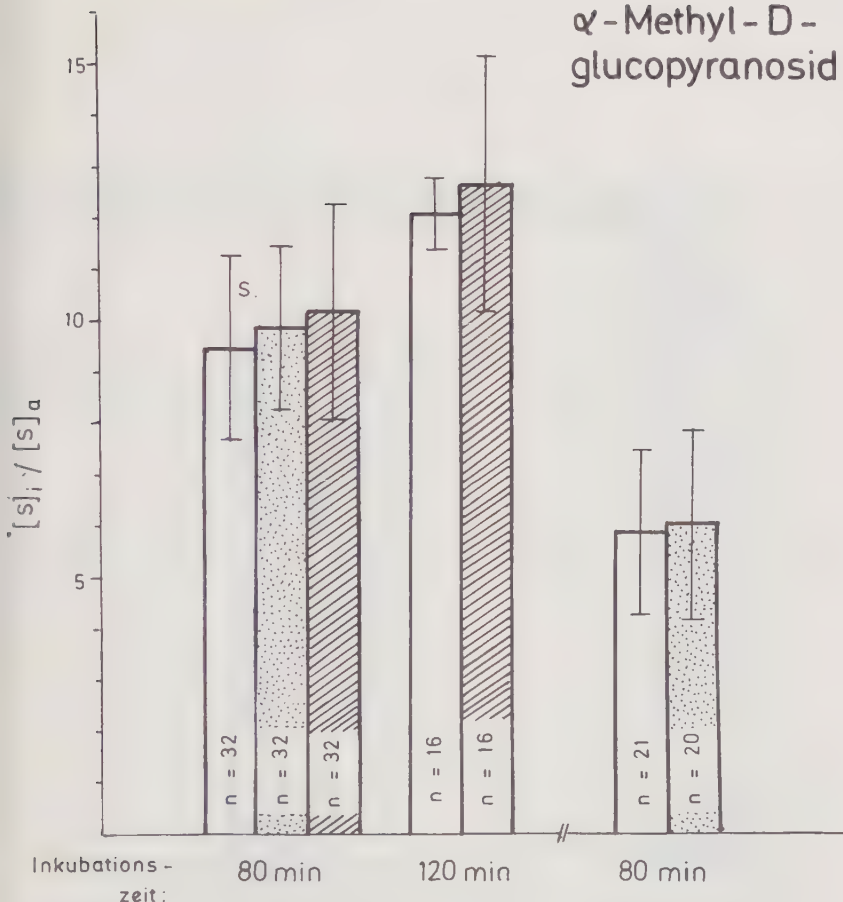


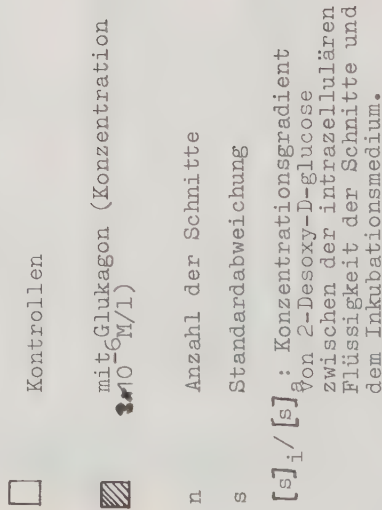
Abb. 5: Die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten von Schafen (Alter 2,5-4 Monate) in Gegenwart von Insulin bzw. Glukagon im Inkubationsmedium. Inkubationszeit: 80 bzw. 120 Minuten.

- Kontrolle
- mit Insulin (Konzentration 0,1 i.E. pro ml Inkubationsmedium)
- mit Glukagon (Konzentration 10^{-6} M/l)

n Anzahl der Tiere
s Standardabweichung

$[\text{s}]_i / [\text{s}]_a$: Konzentrationsgradienten der Substrate zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium.

Abb. 6: Die intrazelluläre Akkumulation von C-markierter 2-Desoxy-D-glucose (DG) in Nierenrindenschnitten von Lämmern (Alter 1-6 Tage) in Anwesenheit von Glukagon im Inkubationsmedium. Inkubationszeit 80 Minuten.



Gruppe HK

Gruppe M

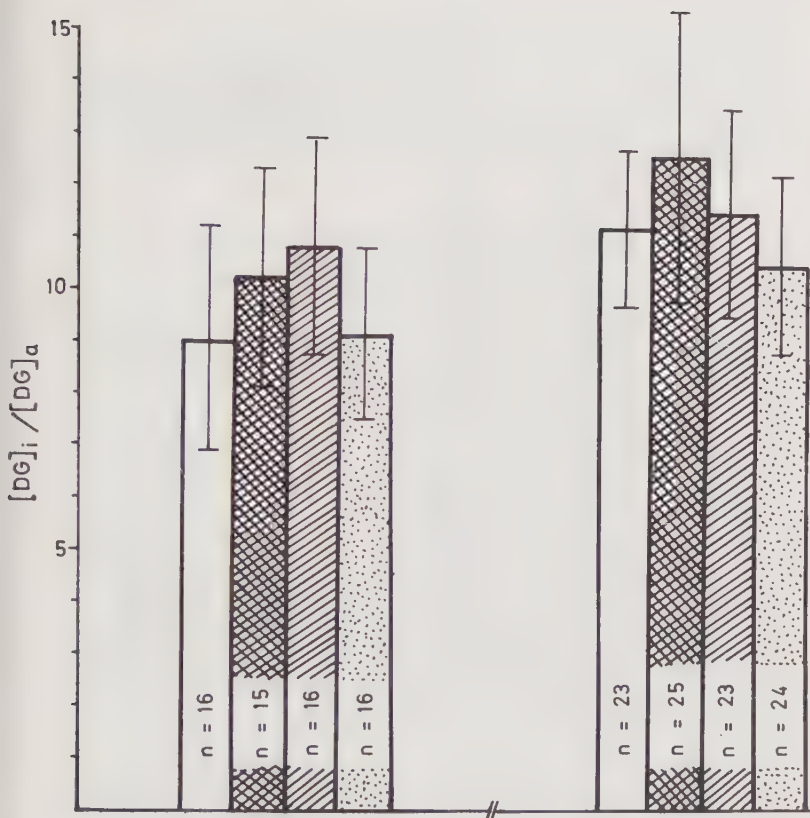


Abb. 7: Die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von gleichaltrigen Lämmern (Alter 10-12 Wochen), die entweder Milchaustauschtränke (Gruppe M) oder Heu und Kraftfutter (Gruppe HK) erhalten hatten in Gegenwart von Insulin, Glukagon bzw. zyklischem 3'5' AMP im Inkubationsmedium. Inkubationszeit: 80 Minuten.

- Kontrolle
- ▨ mit Insulin (Konzentration: 0,1 i.E. pro ml Inkubationsmedium)
- ▧ mit Glukagon (Konzentration: 10^{-6} M/l)
- ▩ mit zyklischem 3'5'AMP (Konzentration 10^{-3} M/l)

n Anzahl der Schnitte
s Standardabweichung
 $\frac{[s]_i}{[s]_a}$: Konzentrationsgradient von 2-Desoxy-D-glucose zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Schnitte und dem Inkubationsmedium.

2 - Desoxy- D - Glucose

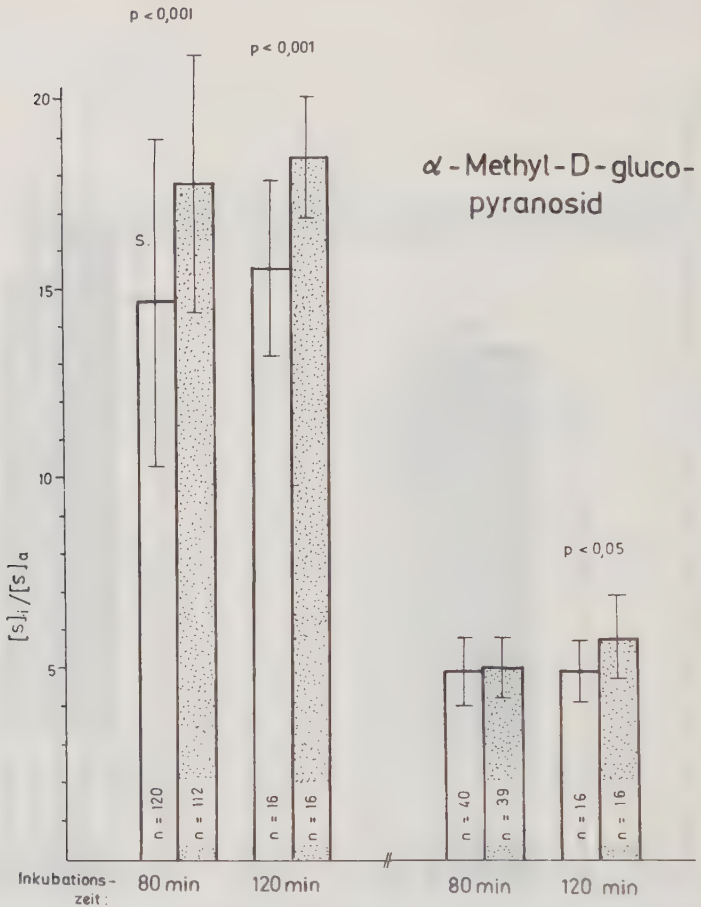


Abb. 8: Die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten von Lämmern (Alter 1-6 Tage) in Anwesenheit von Insulin im Inkubationsmedium. Inkubationszeit 80 bzw. 120 Minuten.



Kontrolle



mit Insulin (Konzentration im Inkubationsmedium 0,1 i.E. pro ml)

n

Anzahl der Nierenrindenschnitte

s

Standardabweichung

$[S]_i/[S]_a$

: Konzentrationsgradient von 2-Desoxy-D-glucose bzw. α -Methyl-D-glucopyranosid zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte und dem Inkubationsmedium.

den bei 80-minütiger Inkubation erhaltenen Ergebnissen, war in diesem Fall bei Anwesenheit von Insulin im Inkubationsmedium neben der 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme auch die α -Methyl-D-glucopyranosid-Akkumulation in den Nierenrindenschnitten der Lämmer signifikant erhöht (Abb. 8).

In einer weiteren Untersuchung inkubierten wir einen Teil der Nierenrindenschnitte von Lämmern nach der üblichen 10-minütigen Präinkubation 85 Minuten in substratfreiem Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer (pH 7,4), dem 0,1 i.E. Insulin pro ml Inkubationsmedium zugesetzt worden waren. Zur Kontrolle wurde der andere Teil der Nierenrindenschnitte in Insulin-freiem Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer (pH 7,4) ebenfalls 85 Minuten inkubiert. Anschließend wurden die Schnitte für 15 Minuten in Insulin-freies Medium überführt. Während sich die Vorinkubation mit Insulin nicht positiv auf die intrazelluläre Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose auswirkte, kam es bei α -Methyl-D-glucopyranosid in diesem Fall zu einer statistisch signifikanten Stimulierung der Aufnahme in die Nierenrindenzellen (Tab. 3).

D) Beeinflussung der intrazellulären Akkumulation von 14 C-markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenschnitten von Lämmern mit unterschiedlicher Vormagenentwicklung durch zyklisches Adenosin-3'5'-phosphat (cAMP).

Als Untersuchungsmaterial dienten Nierenrindenschnitte von zwei 10-12 Wochen alten Lämmern, deren Vormagen infolge der Fütterung von Heu und Kraftfutter voll entwickelt war (Gruppe Hk) und 2 gleichaltriger Tiere, die

Tabelle 3:

Der Einfluß einer 85-minütigen Präinkubation mit bzw. ohne Insulin (Konzentration 0,1 i.E./ ml Inkubationsmedium) auf die intrazelluläre Akkumulation von 2-Desoxy-D-Glucose (DG) und α -Methyl-D-glucopyranosid (MG) in Nierenrindenschnitten von 2 Lämmern. (Inkubationszeit: 15 Minuten)

	Insulin	
	-	+
$[DG]_i / [DG]_a^{1)}$	$7,83 \pm 1,71$ (16) ²⁾	$7,76 \pm 1,48$ (16)
$[MG]_i / [MG]_a^{1)}$	$2,51 \pm 0,39$ (16)	$3,37 \pm 0,68$ (16)

$p < 0,01$

- 1) Konzentrationsgradient, von LG bzw. MG zwischen der intrazellulären Flüssigkeit und dem Inkubationsmedium
- 2) Anzahl der Nierenrindenschnitte

ausschließlich Milchaustauschtränke bekommen hatten (Gruppe M). Es wurde an diesen Tieren der Einfluß von cAMP (Konzentration 10^{-3} M/l) auf die Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose geprüft. Hierbei konnte keine Wirkung von cAMP auf die renale 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme festgestellt werden (Abb. 7).

E) Einfluß von Pyruvat auf die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten vom Schaf.

Da Pyruvat von Nierenrindenschnitten verstoffwechselt wird (176, 177, 178) und damit ein energielieferndes Substrat darstellt, interessierte, ob die Anwesenheit von Pyruvat (Konzentration 10 mM/l) im Inkubationsmedium die gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgende Aufnahme von 2-Desoxy-D-glucose bzw. α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten beeinflusst. Unerwarteterweise führte der Zusatz von Pyruvat zum Inkubationsmedium zu einer Hemmung der Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose und α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten (Tab. 4).

Tabelle 4:

Der Einfluß von Pyruvat (Konzentration 10 mM/l) im Inkubationsmedium auf die intrazelluläre Akkumulation von 2-Desoxy-D-Glucose (DG) und α -Methyl-D-Glucopyranosid (MG) in Nierenrindenschnitten von einem Schaf (Inkubationszeit 80 Minuten).

	Pyruvat	
	-	+
$[DG]_i / [DG]_a$ ¹⁾	$9,11 \pm 0,54$ (8) ²⁾	$2,88 \pm 0,15$ (8)
	$p < 0,001$	
$[MG]_i / [MG]_a$ ¹⁾	$6,88 \pm 0,63$ (8)	$4,63 \pm 0,73$ (8)
	$p < 0,001$	

- 1) Konzentrationsgradient von DG bzw. MG zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Schnitte und dem Inkubationsmedium
 2) Anzahl der Nierenrindenschnitte

- F) Bedeutung der Na^+ -Konzentration des Inkubationsmediums für die intrazelluläre Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten von Lamm, Schaf und Reh.

In diesen Untersuchungen wurde die Na^+ -Konzentration des Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffers (143 m Äq/l) durch Ersetzen des NaCl durch LiCl auf 30 mÄq/l herabgesetzt. Diese Verminderung der Na^+ -Konzentration führte zu einem statistisch signifikanten Rückgang der Aufnahme von α -Methyl-D-glucopyranosid in die Nierenrindenschnitte bei allen untersuchten Tieren, während die intrazelluläre Aufnahme von 2-Desoxy-D-glucose nicht beeinträchtigt wurde (Tab. 5).

- G) Die Beeinflussung der intrazellulären Akkumulation von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose und ^{14}C -markiertem α -Methyl-D-glucopyranosid in Nierenrindenschnitten von Lämmern durch D-Glucose.

In Untersuchungen an Nierenrindenschnitten von Ratten und am Kaninchen konnte in Gegenwart von Glucose im Inkubationsmedium sowohl die 2-Desoxy-D-glucose- als auch die α -Methyl-D-glucopyranosid-Aufnahme gehemmt werden (54, 59, 132). Die Zugabe von D-Glucose (Konzentration 10 mM/l) zum Inkubationsmedium führte auch bei unseren Versuchen zu einer deutlichen Hemmung der Aufnahme von 2-Desoxy-D-glucose bzw. α -Methyl-D-glucopyranosid in die Nierenrindenzellen (Tab. 6).

Tabelle 5:

Der Einfluß der Na^+ -Konzentration des Inkubationsmediums auf die intrazelluläre Akkumulation von 2-Desoxy-D-Glucose (DG) und α -Methyl-D-glucopyranosid (MG) in Nierenrindenschnitte von einem Lamm, einem Schaf und 3 Rehen (Inkubationszeit 80 Minuten).

	Schaf (n= 1)	Lamm (n= 1)	Reh (n= 3)
	$143\text{mÄq Na}^+/\text{l}, 30\text{mÄq Na}^+/\text{l}$	$143\text{mÄq Na}^+/\text{l}, 30\text{mÄq Na}^+/\text{l}$	$143\text{mÄq Na}^+/\text{l}, 30\text{mÄq Na}^+/\text{l}$
$[\text{DG}]_i / [\text{DG}]_a^{1)}$	$6,93 \pm 1,31$ (8) ²⁾	$8,04 \pm 0,94$ (8)	$14,04 \pm 0,58$ (8)
$[\text{MG}]_i / [\text{MG}]_a^{1)}$	$3,85 \pm 0,63$ (8)	$1,50 \pm 0,14$ (8)	$1,61 \pm 0,15$ (8)
	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$

- 1) Konzentrationsgradient von DG bzw. MG zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Schnitte und dem Inkubationsmedium
 2) Anzahl der Nierenrindenschnitte

H) Der Einfluß des Alters der Versuchstiere auf den extrazellulären Raum von Nierenrindenschnitten.

Beim Vergleich des mit ^{14}C -markiertem Inulin (Konzentration 1×10^{-4} mM/l) festgestellten Extrazellulär-
raumes der Nierenrindenschnitte von Lämmern (Alter 1-6 Tage) und Schafen (Alter 2,5-4 Monate) konnte bei den Schafen ein signifikant größerer Extrazellulär-
raum festgestellt werden, als bei den Lämmern (Tabelle 7).

Tabelle 6:

Der Einfluß von D-Glucose (10 mM/l) im Inkubationsmedium auf die intrazelluläre Akkumulation von 2-Desoxy-D-Glucose (DG) und α -Methyl-D-Glucopyranosid (MG) in Nierenrindenschnitten von 2 Lämmern (Inkubationszeit 80 Minuten).

	D-Glucose	
	-	+
$[DG]_i / [DG]_a^{(1)}$	$11,16 \pm 2,39$ (16) ²⁾	$2,31 \pm 0,36$ (16)
$[MG]_i / [MG]_a^{(1)}$	$5,32 \pm 0,55$ (16)	$2,36 \pm 0,47$ (16)
$p < 0,001$		

- 1) Konzentrationsgradient von DG bzw. MG zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Schnitte und dem Inkubationsmedium
- 2) Anzahl der Nierenrindenschnitte

Tabelle 7:

Der Einfluß des Alters auf die Größe des extrazellulären Flüssigkeitsanteils von Nierenrindenschnitten

	Lämmer (Alter 1-6 Tage)	Schafe (Alter 2,5-4 Monate)
Anzahl der Tiere	27	35
Größe des extrazellulären Flüssigkeitsanteiles der Nierenrindenschnitte in %	$29,59 \pm 5,71$	$35,38 \pm 3,94$

$p < 0,001$

J) Die Metabolisierung von 2-Desoxy-D-glucose

Nachdem andere Autoren (179, 180) festgestellt hatten, daß 2-Desoxy-D-glucose in der Niere in geringem Umfang phosphoryliert wird, prüften wir ebenfalls, inwieweit 2-Desoxy-D-glucose von Nierenrindenschnitten in 2-Desoxy-D-glucose-6-phosphat umgewandelt wird. Die Versuche wurden an Nierenrindenschnitten von 3 Schafen und 3 Lämmern durchgeführt. Die Inkubationsdauer betrug 80 Minuten. Anschließend wurden die Schnitte homogenisiert und im Verhältnis 1:1 mit 0,16 % Uranylacetat-Lösung enteiweißt. Danach wurde 10 Minuten bei 6000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Bei der anschließenden papierchromatographischen Auswertung (Laufmittel: N-Butanol:Äthanol:Wasser = 50:32:18 V/V/V) konnten 2 radioaktive Peaks festgestellt werden, wobei der eine (RF-Wert 0,2) zwischen 25 und 30 % der Gesamtradioaktivität enthielt und mit dem 2-Desoxy-D-glucose-6-phosphat-Peak identisch war. Der andere (RF-Wert 0,5) enthielt zwischen 70 und 75 % der Gesamtradioaktivität und war mit dem 2-Desoxy-D-glucose-Peak deckungsgleich. Das Verhältnis 2-Desoxy-D-glucose-6-phosphat zu 2-Desoxy-D-glucose war bei Lamm und Schaf gleich. Auch die Anwesenheit von Insulin im Inkubationsmedium führte weder beim Lamm noch beim Schaf zu einer Änderung des phosphorylierten Anteils von 2-Desoxy-D-glucose.

Der zwischen jungen Lämmern und Schafen hinsichtlich der Aufnahme von ^{14}C -markierter 2-Desoxy-D-glucose in Nierenrindenzellen ermittelte Unterschied (Abb. 2) kann daher nicht auf eine unterschiedliche Phosphorylierung von 2-Desoxy-D-glucose zurückgeführt werden. Analoges gilt für die durch Insulin hervorgerufene Stimulierung der 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme in Nierenrindenzellen von jungen Lämmern.

DISKUSSION

Es ist bekannt, daß beim Lamm der intestinale Monosaccharidtransport mit fortschreitender Vormagenentwicklung eine Rückbildung erfährt. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine Adaptation des intestinalen Monosaccharidtransportes an ein vermindertes Substratangebot, da bei Schafen mit funktionsfähigem Vormagensystem nur noch geringe Mengen an Kohlenhydraten in den Dünndarm gelangen.

Parallel zur Vormagenentwicklung kommt es, bedingt vor allem durch die Abnahme des aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierten Glucoseanteils, zu einem Abfall der Glucosekonzentration im Plasma und damit auch im glomerulären Filtrat der Niere. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob auch der renale Monosaccharidtransport beim Lamm einer Anpassung an die glomerulär filtrierte Glucosemenge unterliegt.

Die Untersuchungen wurden an Nierenrindenschnitten durchgeführt. Da Nierenrindenschnitte fast ausschließlich aus Zellen des proximalen Tubulus bestehen (26), eignen sie sich gut zur Prüfung des aktiven renalen Monosaccharidtransportes, der bekanntlich im proximalen Nierentubulus lokalisiert ist (1-25). Die Schnitte wurden in Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer (pH 7,4), der jeweils ein radioaktiv markiertes Monosaccharid enthielt, inkubiert. Nach einer bestimmten Zeit wurde die intrazelluläre Akkumulation des Transportsubstrats in den Nierenrindenschnitten gemessen. Als Parameter für die gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgende intrazelluläre Akkumulation der jeweiligen Monosaccharide wurde der Monosaccharid-Konzentrationsgradient zwischen der intrazellulären Flüssigkeit der Gewebeschnitte und dem Inkubationsmedium herangezogen. Während

der Inkubation nimmt dieser Konzentrationsgradient allmählich zu, bis nach einer bestimmten Zeit ein Plateau erreicht ist. Unter diesen Umständen sind der Monosaccharid-Influx und -Efflux identisch (= steady state). Solange der Konzentrationsgradient ansteigt, ist somit der Influx größer als der Efflux. Bei kurzfristiger Inkubation wird damit der Konzentrationsgradient vor allem durch den Influx bestimmt. Der gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgende Influx beschränkt sich auf die luminale Membran der Tubuluszelle (21), während der Efflux des intrazellulär akkumulierten Substrats hauptsächlich durch die antiluminale Membran der Tubuluszelle vor sich geht (21). Der Vorteil der Untersuchungen an Nierenrindenschnitten liegt in der Möglichkeit, die Inkubationsbedingungen zu ändern. Von Nachteil ist, daß man bei Transportstudien an Nierenrindenschnitten den Stofftransport durch die luminale und antiluminale Membran der Tubuluszelle nicht separat messen kann. Trotzdem wurden bei in vitro- und in vivo-Untersuchungen über den renalen Monosaccharidtransport weitgehend identische Befunde erhoben (54, 131). Es ist aus Untersuchungen an Kaninchen und Ratten bekannt, daß für die renale Monosaccharidaufnahme sowohl ein Na^+ -abhängiges als auch ein Na^+ -unabhängiges Transportsystem existiert. 2-Desoxy-D-glucose wird ausschließlich durch das Na^+ -unabhängige (133-137), α -Methyl-D-glucopyranosid durch das Na^+ -abhängige Transportsystem transportiert (51, 55, 54, 132-135). Auch bei unseren Untersuchungen an Nierenrindenschnitten von Lämmern und Schafen wurde nach einer Herabsetzung der Na^+ -Konzentration des Inkubationsmediums, der renale α -Methyl-D-glucopyranosid-Transport deutlich gehemmt, während der 2-Desoxy-D-glucose-Transport davon nicht betroffen wurde. Segal (133) machte für die Hemmung der α -Methyl-D-glucosid-Aufnahme in Rattennierenrinden-

schnitten bei verringerter extrazellulärer Na^+ -Konzentration eine langsamere Substrataufnahme in die Nierenrindenzellen verantwortlich. Nach der Hypothese von Crane (179), die ursprünglich für den intestinalen Zuckertransport formuliert wurde und wahrscheinlich auch auf den Na^+ -abhängigen renalen Monosaccharidtransport übertragbar ist, wird die Affinität des Monosaccharid-Carriers der Bürstensaummembran zur Glucose in Gegenwart von Na^+ erhöht.

In unseren Untersuchungen konnte weiterhin gezeigt werden, daß D-Glucose die intrazelluläre Aufnahme beider Monosaccharide in die Nierenrindenschnitte deutlich inhibiert. Dies stimmt ebenfalls mit Untersuchungen an Nierenrindenschnitten von Ratten und Kaninchen überein (54, 132). D-Glucose scheint somit von beiden Transportsystemen transportiert zu werden.

An Nierenrindenschnitten neugeborener Ratten konnten von Bailey und Segal (59, 101, 132) keine intrazelluläre Akkumulation von Galaktose bzw. α -Methyl-D-glucopyranosid-Transport gegen ein Konzentrationsgefälle in den ersten Lebenstagen nachgewiesen werden. Der aktive renale Monosaccharidtransport scheint somit bei der neugeborenen Ratte noch nicht funktionsfähig zu sein. Demgegenüber konnten wir bei 1-6 Tage alten Lämmern sowohl für α -Methyl-D-glucopyranosid als auch für 2-Desoxy-D-glucose eine deutliche intrazelluläre Akkumulation feststellen. Während jedoch die intrazelluläre 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme in die Tubuluszellen sowohl bei lang- als auch bei kurzfristiger Inkubation bei den 1-6 Tage alten Lämmern wesentlich höher war als bei den Schafen (Alter 2,5-4 Monate), zeigte sich für den renalen α -Methyl-D-glucopyranosid-Transport eine umgekehrte Tendenz. Somit scheint sich beim Lamm mit fortschreitendem Alter das Na^+ -unabhängige

Transportsystem zugunsten des Na^+ -abhängigen zurückzubilden.

Analoge Untersuchungen an Nierenrindenschnitten von 2-3 Monate alten Lämmern, die entweder nur mit Milchaustauschtränke (Gruppe M) oder mit Heu und Kraftfutter (Gruppe Hk) gefüttert worden waren, zeigten, daß die Unterschiede hinsichtlich des renalen 2-Desoxy-D-glucose- bzw. α -Methyl-D-glucospyranosid-Transportes zwischen jungen Lämmern (1-6 Tage) und Schafen (2,5-4 Monate) allenfalls partiell auf Unterschiede in der Vormagenentwicklung beruhen. In diesen Versuchen wurden bei längerfristiger Inkubation 2-Desoxy-D-glucose und α -Methyl-D-glucopyranosid in ungefähr gleichem Ausmaß in den Nierenrindenschnitten der Gruppen M bzw. Hk akkumuliert. Jedoch zeigte sich bei kurzfristiger Inkubation (15 und 30 Minuten) eine geringfügig höhere intrazelluläre Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose in den Nierenrindenschnitten der Tiere der M-Gruppe. Bei kurzfristiger Inkubation wird die Akkumulation von 2-Desoxy-D-glucose in den Tubuluszellen, wie bereits erwähnt, hauptsächlich durch den Influx und nur in geringem Maße durch den Efflux bestimmt. Bei langfristiger Inkubation, also unter steady-state-Bedingungen, konnte jedoch kein Unterschied im renalen 2-Desoxy-D-glucose-Transport zwischen den Gruppen M und Hk festgestellt werden. Somit scheint der erhöhte Influx von 2-Desoxy-D-glucose in die Nierenrindenzellen der M-Lämmer durch erhöhten Efflux ausgeglichen zu werden.

Damit scheint die höhere 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme in die Nierenrindenschnitte der Lämmer, ebenso wie die erhöhte renale α -Methyl-D-glucopyranosid-Aufnahme bei Schafen, hauptsächlich auf das unterschiedliche Alter der Tiere zurückzuführen zu sein. Die bei den Tieren

nach Futterentzug gemessene arterielle Plasmaglucose-Konzentration, die bei den Tieren der M-Gruppe (92 mg/100 ml) höher war als bei denen der Hk-Gruppe (70 mg/100 ml), führt demnach allenfalls zu einer geringfügigen Adaptation des Na^+ -unabhängigen renalen Monosaccharidtransportsystems an die im Gomerulum-filtrat der Lämmer vorhandene Glucose.

Der Zusatz von Insulin zum Inkubationsmedium zeigte bei den jungen Lämmern (Alter 1-6 Tage) eine deutlich positive Wirkung auf die 2-Desoxy-D-glucose-Akkumulation in Nierenrindenschnitten. Im Gegensatz dazu konnte bei den Schafen (Alter 2,5-4 Monate) und den 2-3 Monate alten Tieren der Gruppe M bzw. Hk keine signifikante Stimulierung der 2-Desoxy-D-glucose-Aufnahme in die Nierenrindenschnitte nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine anfängliche Insulinsensitivität des Na^+ -unabhängigen renalen Monosaccharidtransports mit zunehmendem Alter abnimmt. Dies stimmt mit dem generellen Rückgang der Insulinsensitivität beim Wiederkäuer in Abhängigkeit vom Alter überein. So ist z.B. der durch Insulininjektion hervorgerufene Blutzuckerabfall beim jungen Lamm stärker ausgeprägt als beim Schaf (182-189).

Für α -Methyl-D-glucospyranosid ergab sich bei den 1-6 Tage alten Lämmern erst nach einer Verlängerung der Inkubation in Insulin-haltigem Medium auf 120 Minuten eine Steigerung der α -Methyl-D-glucopyranosid-Aufnahme in die Tubuluszellen. Ein analoger Effekt konnte durch eine 85-minütige Präinkubation in Insulin-haltigem Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer erreicht werden. Somit scheint das Na^+ -abhängige renale Monosaccharid-system erst nach einer längeren Einwirkung von Insulin auf Insulin anzusprechen.

Bei in vitro Untersuchungen in anderen Geweben, bes. im Rattenmuskel, wirkte sich Insulin durchweg positiv auf die intrazelluläre Glucoseaufnahme aus (190-216). Die bis jetzt vorgelegten Arbeiten über die Einwirkung von Insulin in vitro auf die Glucoseaufnahme von Nierenrindenschnitten von Ratten widersprechen sich teilweise. Flinn (165) konnte bei seinen Untersuchungen keine Wirkung von Insulin auf die Glucoseaufnahme von Nierenrindenschnitten von Ratten nachweisen. Demgegenüber konnte Mahler (166) nach einer Herabsetzung der Temperatur des Inkubationsmediums und bei diabetischen Ratten einen positiven Insulineffekt feststellen. Teng (167) wies diese positive Insulinwirkung auf die renale Glucoseutilisation sowohl an Nierenrindenschnitten gesunder als auch diabetischer Ratten nach. Da in diesen Versuchen Glucose als Substrat verwendet wurde, läßt sich nicht entscheiden, ob der von diesen Autoren gefundene Insulineffekt auf einer Stimulierung des renalen Monosaccharidtransportes oder des renalen Glucosestoffwechsels beruht.

Obwohl für Cortison Bindungsstellen in der Nierenrinde entdeckt worden sind (168), wirkte sich ein Zusatz dieses Hormons zum Inkubationsmedium auf den renalen Monosaccharidtransport nicht aus. Somit scheint keines der beiden Monosaccharidtransportsysteme der Niere auf Glucocorticoide anzusprechen.

Sehr viele Hormone wirken über ein second-messenger-System. Die Hormone selbst gelangen auf dem Blutweg von ihren Ursprungszellen zu den Zellen des Erfolgsorganes. Dort stimulieren sie das in der Zellmembran lokalisierte Enzym Adenylzyklase, das wiederum die Bildung von zyklischem 3'5' AMP (cAMP) aus ATP katalysiert. cAMP ist bis jetzt der einzige identifizierte "second messenger" (217). In den Zellen der Nierenrinde konnte

eine Stimulierung der Adenylzyklase sowohl durch Glukagon (218) als auch durch das Parathormon (219-233) hervorgerufen werden. In unseren Untersuchungen wirkte sich weder ein Zusatz von Glukagon noch von cAMP auf den renalen 2-Desoxy-D-glucose-Transport aus.

Über eine Glukagonwirkung auf den renalen Monosaccharidtransport liegen unseres Wissens bis jetzt noch keine Arbeiten vor. Die Wirkung von cAMP bzw. Parathormon auf die α -Methyl-D-glucopyranosid bzw. 2-Desoxy-D-glucoseaufnahme wurde an Nierenrindenschnitten von Ratte, Mensch, Hund und Kaninchen (103, 104) geprüft. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse decken sich bezüglich des renalen 2-Desoxy-D-glucose-Transportes, der nicht verändert wurde, mit unseren Untersuchungen. Die intrazellulären α -Methyl-D-glucopyranosid-Akkumulation, die wir nicht untersuchten, war jedoch nach einem Zusatz von cAMP zum Inkubationsmedium in den Nierenrindenschnitten deutlich gesteigert. Segal (103) vertritt somit die Meinung, daß nur das Na^+ -abhängige Monosaccharidtransportsystem durch cAMP stimuliert wird.

Pyruvat wird in den Nierenrindenschnitten verstoffwechselt und auch zur Gluconeogenese herangezogen (165, 176-178). Überraschenderweise führte in unseren Untersuchungen die Anwesenheit von Pyruvat im Inkubationsmedium zu einer deutlichen Hemmung sowohl des renalen 2-Desoxy-D-glucose- als auch des α -Methyl-D-glucopyranosid-Transports. Die Aufklärung dieses Effekts muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der renale Monosaccharidtransport beim Lamm in Abhängigkeit von Alter und Vormagenentwicklung untersucht. Ferner wurde geprüft, ob der renale Monosaccharidtransport durch Hormone (Insulin, Glucagon, Cortison) sowie cyclisches 3'5'-Monophosphat (cAMP) beeinflusst wird. Die Untersuchungen wurden in vitro an Nierenrindenschnitten durchgeführt. Als Transportsubstrate wurden 2-Desoxy-D-Glucose und α -Methyl-D-Glucopyranosid verwendet. Zur Beurteilung des Transports diente die während der Inkubation gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgende Akkumulation dieser Substrate in der intrazellulären Flüssigkeit der Nierenrindenschnitte. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- 1.) Der renale Transport von Monosacchariden erfolgt beim Lamm durch mindestens zwei Transportsysteme, nämlich ein Na^+ -abhängiges und ein Na^+ -unabhängiges System. Beide Systeme scheinen am renalen Glucosetransport beteiligt zu sein.
- 2.) Die Aktivität des Na^+ -unabhängigen renalen Monosaccharidtransportsystems war bei jungen Lämmern (Alter 1-6 Tage) signifikant höher als bei 2,5-4 Monate alten Lämmern (= Schafe), während sich für das Na^+ -abhängige renale Monosaccharidtransportsystem eine reziproke Tendenz ergab.
- 3.) Diese Unterschiede sind allenfalls partiell von der Vormagenentwicklung abhängig.
- 4.) Bei jüngeren Lämmern (Alter 1-6 Tage) stimulierte Insulin bei einer Inkubationszeit von 80 Minuten ledig-

lich das Na^+ -unabhängige renale Monosaccharidtransportsystem. Bei einer Inkubationszeit von 120 Minuten wurde auch der Monosaccharidtransport durch das Na^+ -abhängige System bei Anwesenheit von Insulin im Inkubationsmedium gesteigert. Bei älteren Lämmern konnte kein derartiger Insulineffekt nachgewiesen werden.

5.) Glucagon und Cortison beeinflusste bei 80-minütiger Inkubation den renalen Monosaccharidtransport nicht.

6.) cAMP stimulierte den Na^+ -unabhängigen renalen Monosaccharidtransport nicht.

7.) Pyruvat hemmte den Na^+ -abhängigen und Na^+ unabhängigen renalen Monosaccharidtransport bei jungen Lämmern.

Die Ergebnisse zeigen, daß der renale Monosaccharidtransport beim Lamm entwicklungsbedingten Veränderungen unterliegt.

SUMMARY

Renal monosaccharide transport as affected by age and forestomach development was investigated in lambs. In addition the effect of hormones (insulin, glucagon, cortison) and cyclic 3' 5' monophosphat (cAMP) upon renal monosaccharide transport was examined. The experiments were carried out in vitro using kidney cortex slices. As transport substrates 2-desoxy-D-glucose and methyl- α -D-glucoside were used. Accumulation of transport substrates against a concentration gradient by kidney cortex cells was used as the criterion for renal monosaccharide transport. The following results were obtained:

- 1.) In the lamb two transport systems are involved in renal monosaccharide transport, a Na-dependent and a Na-independent system. Both systems appear to be instrumental in renal glucose transport.
- 2.) The activity of the Na-independent renal monosaccharide transport system in the young lamb (age: 1-6 days) exceeded that of 2,5 to 4 months old lambs (= sheep). A reciprocal tendency was obtained for the Na-dependent renal monosaccharide transport system.
- 3.) These differences depend only in part on rumen development.
- 4.) In young lambs (age: 1-6 days) insulin only stimulated the Na-independent renal monosaccharide transport system, if the slices were incubated for 80 min. When the incubation period was increased to 120 min. insulin also stimulated the Na-dependent

renal monosaccharide transport system. In older lambs these insulin effects could not be detected.

5.) Glucagon and cortison did not affect renal monosaccharide-transport (Incubation period: 80 min.).

6.) cAMP did not stimulate Na-independent renal monosaccharide transport.

7.) Pyruvat inhibited both Na-dependent and Na-independent renal monosaccharide transport in young lambs.

The results show that in lambs renal monosaccharide transport undergoes developmental changes.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bode, F., K. Baumann, W. Frasch, R. Kinne
Die Bindung von Phlorizin an die Bürstensaum-
membran der Rattenniere.
Pflügers Arch. 315, 53, (1970)
2. Baumann, K., K.C. Huang
Micropuncture and microperfusion study of
L-glucose secretion in rat Kidney.
Pflügers Arch. 305, 155 (1969)
3. Chinard, F.P., W.R. Taylor, M.F. Nolan, T. Enns
Renal handling of glucose in dogs
Am. J. Physiol. 196, 535 (1959)
4. Curran, P.F.
Sugar transport
Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 353, 1 (1972)
5. Deetjen, P., R. Rhode
Die Glucoseresorption in der Rattenniere
Pflügers Arch. 302, 219 (1968)
6. Deetjen, P., J.W. Boylan
Glucose reabsorption in the rat kidney
Pflügers Arch. 299, 19 (1969)
7. Diedrich, D.F.
The comparative effects of some phlorizin
analogs on the renal reabsorption of glucose
Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 71, 688 (1963)
8. Frasch, W., P.P. Frohnert, F. Bode, K. Baumann, R.
Kinne: Competitive inhibition of phlorizin
binding by D-glucose and the influence of
sodium: a study on isolated brush border mem-
brane of rat kidney.
Pflügers Arch. 320, 265 (1970)

9. Frohnert, P., B. Höhmann, R. Zwiebel, K. Baumann
Free flow micropuncture studies of glucose
transport in the rat nephron
Pflügers Arch. 315, 66 (1970)
10. Gammeltoft, A., K. Kjerulf-Jensen
The mechanism of renal excretion of fructose
and galactose in the rabbit, cat, dog and man
(with special reference to the phosphory-
lation theory)
Acta Physiol. Scand. 6, 368 (1943)
11. Khuri, R.N., W.J. Flanigan, D.E. Oken, A.K. Solomon
Influence of electrolytes on glucose absorption
in Necturus kidney proximal tubules
Federation Proc. 25, 899, (1966)
12. Kinne, R., E. Kinne-Safran, H. Muren
Uptake of D-glucose by brush border microvilli
and membranes from lateral and basal infol-
dings isolated from rat kidney cortex
Pflügers Arch. 343, R 46 (1973)
13. Kurtzman, N.A., K.G. Veerasamy
Renal reabsorption of glucose in health and
disease
Arch. Intern.Med. 131 (1973)
14. Löschke, K., K. Baumann, H. Reuschler, K.J. Ullrich
Differenzierung zwischen aktiver und passiver
Komponente des D-Glucosetransports am proxi-
malen Konvolut der Rattenniere.
Pflügers Arch. 305, 118, (1969)
15. Malvin, R.L., W.S. Wilde and L.P. Sullivan
Localization of nephron transport by stop
flow analysis
Am.J.Physiol. 194, 135 (1958)

16. Needleman, P., J.V. Passoneau, O.H. Lowry
Distribution of glucose and related metabolites in rat kidney
Am.J.Physiol. 215, 655 (1968)
17. Rhode, R., P. Deetjen
Die Glucoseresorption in der Rattenniere.
Mikropunktionsanalysen der tubulären Glucosekonzentration bei freiem Fluß.
Pflügers Arch. 302, 219 (1968)
18. Smith, H.W.
The kidney pp. 83, 85, 568
New York, Oxford University Press 1951
19. Smith, H.
Prinziples of renal physiology
Oxford University Press, New York
1960, p. 43
20. Stolte, H., D. Hare, J.W. Boylan
D-glucose and fluid reabsorption in proximal surface tubule of the rat kidney
Pflügers Arch. 334, 193 (1972)
21. Tune, B.M., M.B. Burg
Glucose transport by proximal renal tubules
Am. J. Physiol. 221, 580 (1971)
22. Ullrich, K.J., G. Rumrich, S. Klöss
Sodium dependence of the transtubular transport of glucose and amino acid in the proximal tubule of the rat kidney
Pflügers Arch. 339, R 47 (1973)

23. Chan, S.S., W.D. Lotspeich
Comparative effects of phlorizin and
phloretin on glucose transport in the
rat kidney
Am. J. Physiol. 203, 975 (1962)
24. Drak, A.F., and P. Handler
Renal phosphate and carbohydrate metabolism
studied with the aid of radiophosphorus
J. Biol. Chem. 197, 419 (1952)
25. Rabkin, R., A.H. Rubenstein, J.A. Colwell
Glomerular filtration and proximal tubular
absorption of insulin-J-125
Am. J. Physiol. 223, 1093 (1972)
26. Young, J.A., B.S. Freedman
Renal tubular transport of amino acids
Clinical Chem. 17, 245 (1971)
27. Scharrer, E.
Untersuchungen zur Resorption von D-Glucose
und L-Leucin am isolierten Jejunum von
Lämmern.
Zbl. Vet.Med. 20, 683 (1973)
28. Scharrer, E.
Rückbildung des aktiven intestinalen Glucose-
transports beim Wiederkäuer.
Z. Tierphysiol. Tierernährg. und Futter-
mittelkde. 32, 120 (1974)
29. Wardrop, J.D., J.B. Coombe
The development of rumen function in the
lamb.
Aus. J. Agri. Res. 12, 661 (1961)

30. Swanson, E.W., J.D. Harris Jr.
Development of rumination in the young calf.
J. Dairy Sci. 41, 1768 (1958)
31. Mc. Carthy, R.D., E.M. Kesler
Relation between age of calf, blood, glucose,
blood and rumen levels of volatile fatty
acids in an in vitro cellulose digestion.
J. Dairy Sci. 39, 1280 (1956)
32. Mc. Candless, E.L., J.A. Dye
Physiological changes in intermediary meta-
bolism of various species of ruminant in-
cident to the functional development of
the rumen
Am. J. Physiol. 162, 434 (1950)
33. Lambert, M.R., N.L. Jacobson, R.S. Allen, M.R. Bell
Relation of growth, feed consumption and
certain blood constituents to changes in
diet of young dairy calves
J. Dairy Sci. 38, 6, 1955
34. House, W.A., R.W. Phillips
Changes in glucose metabolism during post-
natal development of the lamb.
Federation Proc. 27, 1921 (1968)
35. Hibbs, J.W., H.R. Conrad, W.D. Pounden, A.N. Frank
High roughage system for raising calves based
on the early development of rumen function
VI. Influence of hay to grain ratio on calf
performance, rumen development and certain
blood changes.
J. Dairy Sci. 39, 171 (1956)

36. Rattcliff, L., N.L. Jacobson, R.S. Allen
Effect of age and of dietary regime on
hemoglobin and reducing sugar levels in the
blood of dairy calves.
J. Dairy. Sci. 41, 1401, 1958
37. Wing, J.M., N.L. Jacobson, R.S. Allen
The effect of various restricted diets on
the growth and on certain blood components
of young dairy calves.
J. Dairy Sci. 38, 1006 (1955)
38. Warner, R.G., A.F. Bernholdt, C.H. Grippin, J.K.
Loosli
The influence of diet on the development of
the ruminant stomach.
J. Dairy. Sci. 36, 599 (1953)
39. Reid, R.L.
Studies on the carbohydrate metabolism of
sheep. VI. Interrelationships between
changes in the distribution and levels of
glucose and in the levels of volatile fatty
acids in the blood of lambs.
Aus. J. Agr. Res. 4, 213 (1953)
40. Ndumbe, R.D., K.V. Runcic, P. Mc. Donald
The effect of early weaning on the blood
sugar and rumen acid levels of the growing
calf.
British J. Nutrition 18, 29 (1964)
41. Murley, W.R., N.L. Jacobson, R.S. Allen
The effect of aureomycin supplementation
on growth and feed utilization of young
dairy calves.
J. Dairy Sci. 35, 846 (1952)

42. Lupien, P.J., F. Sauer, G.V. Habina
Effects of removing the rumen, reticulum,
omassum and proximal third of the abomassum
on digestion and blood changes in calves.
J. Dairy Sci. 45, 210 (1962)
43. Jacobson, N.L., R.S. Allen, M.P. Bell
The effects of various feeding systems on
growth and certain blood constituents of
dairy calves.
J. Animal Sci. 10, 1059 (1951)
44. Hibbs, J.W., H.R. Conrad and W.P. Pounden
Changes in the blood sugar levels and
volatile fatty acid content of rumen juice
in calves raised on the high roughage system.
J. Anim. Sci. 11, 764 (1952)
45. Head, H.H. and M. Ventura
Relationship of age an glucose metabolism
in dairy calves.
J. Dairy. Sci. 50, 612 (1967)
46. Craine, E.M., R.G. Hansen
Short chain fatty acids in the peripheral
blood of goats.
J. Dairy Sci. 35, 631 (1952)
47. Conrad, H.R., J.W. Hibbs, W.D. Pounden, T.S. Sutton
The effect of rumen inoculation on the digesti-
bility of roughages in young dairy calves.
J. Dairy Sci. 33, 585 (1950)
48. Colvin, H.W. jr., J.T. Atterbery, L.B. Daniels
Effect of diet on glucose tolerance of
dairy calves one to thirteen weeks old.
J. Dairy Sci. 50, 362, 1967

49. Alterbery, J.T. and H.W. Colvin
Effect of diet on fasting blood glucose
levels in dairy calves one to thirteen weeks
old.
J. Appl. Physiol. 18, 1221 (1963)
50. Alexander, D.P. and D.A. Nixon
Plasma clearance of p-amino-hippuric acid
by the kidney of foetal, neonatal and
adult sheep.
Nature 194, 483 (1962)
51. Almendares, J., A. Kleinzeller
Ouabain binding and sugar transport in
kidney cortex cells.
Federation Proc. 29, 332 (1970)
52. Brow, D.M., M. Alfred
Effects of Ca^{2+} and Mg^{2+} upon amino acid
transport in rat renal cortex slices
Biochem. Biophys. Acta 233, 215 (1971)
53. Gans, J., H. Michael, D. Bailie, D.L. Biggs
In vitro metabolism of ^{14}C labelled amino
acids by sheep kidney cortex medulla.
Am. J. Physiol. 211, 249 (1966)
54. Kleinzeller, A.
The specificity of the active sugar transport
in kidney cortex cells.
Biochim. Biophys. Acta 211, 264 (1970)
55. Kolínská, J.
Kinetics of sugar transport in rabbit kidney
cortex in vitro: movement of D-galactose
against a concentration gradient by slices
of rabbit kidney cortex
J. Biol. Chem. 234, 211 (1959)

56. Krane, S.M., R.K. Crane
The accumulation of D-galactose against a concentration gradient by slices of rabbit kidney cortex
J. Biol. Chem. 234, 211 (1959)
57. Mc.Namara, P., C. Rea, S. Segal
Sugar transport: Effect of temperature on concentrative uptake of α -methyl-glucoside by kidney cortex slices.
Science 172, 1033 (1971)
58. Mc. Namara, P., S. Segal
Transport and metabolism of galactose in rat kidney cortex
Biochem. J. 129, 1109 (1972)
59. Segal, S., C. Rea, J. Smith
Separate transport systems for sugars and amino acids in developing rat kidney cortex
Proc. Natl. Acad. Sci. US. 68, 372 (1971)
60. Wilson, O.H., R. Sriver
Specifity of transport of neutral and basic amino acids in rat kidney
Am. J. Physiol. 213, 185, 6 (1967)
61. Bray, P.A.
A simple efficient liquid scintillator for counting aqueous solutions in a liquid scintillation counting
Anal. Biochem. 1, 279 (1960)
62. Rosenberg, L.E., S.J. Downing, S. Segal
Extracellular space estimation in rat kidney slices using C¹⁴ saccharides and phlorizin
Am. J. Physiol. 202, 800 (1962)

63. Hillmann, R.W., A.J. Rosenberg, E. Leon
Transport of amino-acids by isolated rabbit
renal tubules
Biochim. Biophys. Acta 150, 528 (1968)
64. Jokelainen, P.
An electron microscope study of the early
development of the rat metanephric nephron
Acta. Anat. 52, Suppl. 47, 1 (1963)
65. Lesson, T.S.
An electron micorscopic study of the mesone-
phrons and metanephrons of the rabbit
Am. J. Anat. 105, 165 (1959)
66. Suzuku, Y.
An electron microscopy of the renal differen-
tiation 1. proximal tubule cells
J. Electronmicroscopy Tokyo 6, 56 (1958)
67. Rostgaard, J., L.Thuneberg
Characterization of 60 A⁰ filaments in endo-
thelial, epithelial and smooth muscle cells
of rat reaction with heavy meromyosin
J. Ultrastruct. Res. 38, 207 (1972)
68. Walker, A.M., C.L. Hudson
Reabsorption of glucose from renal tubule in
amphibia and the action of phlorizin on it.
Am. J. Physiol. 118, 130 (1937)
69. White, H.L., O.F. Schmidt
Kidney function in necturnus maculosus
Am. J. Physiol. 76, 220 (1926)

70. Wearn, J.T., A.N. Richard

Observations on the composition of glomerular urine with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules
Am. J. Physiol. 71, 209 (1924)

71. Walker, A.M., J.A. Reisinger

Quantitative studies of the composition of glomerular urine IX. The concentration of reducing substances in glomerular urine from frogs and neotomi determined by an ultra-microadaptation of the method of Sumner.
Observations on the action of phlorizin
J. Biol. Chem. 101, 223 (1933)

72. Walker, A.M., P.A. Bolt, J. Oliver, M.C. Mac Dowell

The collection and analysis of fluid in single nephrons of the mammalian kidney
Am. J. Phys. 134, 580 (1941)

73. Keller, D.M.

Glucose excretion in man and dog
Nephron 5, 43 (1968)

74. Ni, T.-G., P.B. Rehberg

On the mechanism of sugar excretion I. Glucose
Biochem. J. 24, 1039 (1930)

75. Goldring, W., H. Chasis, H. Ranges, H.W. Smith

Relation of effective renal blood flow and glomerular filtration to tubular excretory mass in normal man.
H. chin. Invest. 19, 739 (1940)

76. Frohnert, P., K. Baumann, B. Höhmann, R. Zwiebel
F. Papavassilion

Glucose reabsorption in the rat kidney under free flow conditions
4 th Int. Congr. Nephrol. (Stockholm) Abstracts volume (1969) p. 398

77. Shannon, J.A., S. Farber, L. Roast
The measure of glucose Tm in normal dog.
Am. J. Physiol. 133, 752 (1941)
78. Shannon, J.A., S. Fisher
The renal reabsorption of glucose in the
normal dog.
Am. J. Physiol. 122, 765 (1938)
79. Smith, H.W., W. Gildring, H. Chasis, H.A. Ranges,
S.E. Bradley
The application of saturation methods to
the study of glomerular and tubular function
in the human kidney
J. Mt. Sinai Hosp. 10, 59 (1965)
80. Thompson, D.D., M.J. Barrett
Urine flow and solute excretion during
osmotic diuresis
Am. J. Physiol. 176, 33, (1954)
81. Thompson, D.D., M.J. Barrett, R.F. Pitts
Significance of glomerular perfusion in
relation to variability of filtration rate
Am. J. Physiol. 167, 546 (1951)
82. Van Liew, J.B., P. Deetjen, J.-W. Boylan
Glucose reabsorption in the rat kidney: de-
pendence on glomerular filtration
Pflügers Arch. 295, 232 (1967)
83. Robson, A.M., P.L. Srivaszava, N.S. Bricher
The influence of saline loading on renal
glucose reabsorption in the rat
J. Clin. Invest. 47, 329 (1968)

84. Deetjen, P., B. Gerstlin
Microperfusionsuntersuchungen an der Ratten-
niere über die Beziehung zwischen Glucose-
resorption und dem Transport von Na und
Wasser
III. Symposium Ges. für Nephrologie, Wien
(1969)
85. Gekle, D., M. Jonovsky, R. Slehtova, M. Martinek
Einfluß der glomerulären Filtrationsrate auf
die tubuläre Glucosereabsorption bei Kindern.
Klin. Wschr. 45, 416 (1967)
86. Handley, C.A., J.H. Moyer
Significance of the GFR/Tmg ratio
Am. J. Physiol. 180, 151 (1955)
87. Keyes, J.L., R.E. Swanson
Dependence of glucose Tm on GFR and tubular
volume in dog kidney
Am. J. Physiol. 221, 1, (1971)
88. Kurtzmann, N.A., M.G. White, P.W. Rogers, J.J.
Flynn III
Relationship of sodium reabsorption and glo-
merular filtration rate to renal glucose
reabsorption
J. Clin. Invest. 51, 127 (1972)
89. Kwong, Tung-Fan, C.M. Bennett
Relationship between glomerular filtration
rate and maximum tubular reabsorptive rate
of glucose
Kidney International 5, 23 (1974)
90. Nizet, A.
Excretion and tubular reabsorption of sodium
glucose and phosphate by isolated dog kidneys.
Influence of blood dilution
Pflügers Arch. 332, 248 (1972)

91. Schultze, R.G., H. Berger
The influence of GFR and saline expansion
on Tmg of the dog kidney
Kidney International 3, 291 (1973)
92. Vogel, G., J. Stoeckert
Die Bedeutung des Anions für den renalen
tubulären Transport von Na und die Transporte
von Glucose und PAH.
Pflügers Arch. 292, 309 (1966)
93. Ludsgaard, E.
Hemmung von Esterifizierungsvorgängen als
Ursache der Phlorizinwirkung
Biochem. Z. 264, 209 (1933)
94. Laszt, L., W. Willbrandt
Selective Resorption der Zucker aus dem
Darm
Biochem. Z. 259, 398 (1933)
95. Kjerulf-Jensen, K.
The hexosemonophosphoric acids formed within
the intestinal mucosa during absorption of
fructose, glucose and galactose
Acta Physiol. Scand. 4, 225 (1942)
96. Taggart, J.V.
Mechanism of renal tubular transport
Am. J. Med. 24, 774 (1958)
97. Waldman, R., H.B. Burch
Rapid method for study of enzyme distribution
in rat kidney
Am. J. Physiol. 204, 749 (1963)
98. Keston, A.S.
Mutarotase inhibition by L-Desoxyglucose
Science 143, 689 (1964)

99. Keston, A.S.

Kinetics and distribution of mutarotases and their relation to sugar transport
J. Biol. Chem. 239, 3241 (1964)

100. Keston, A.S.

Occurence of mutarotase in animals: its proposed relationship to transport and reabsorption of sugars and insulin.
Science 120, 355 (1954)

101. Bailey, J.M., P.H. Fishman, P.G. Pentcher
Studies on mutarotasis VI. Enzyme levels and sugar reabsorption in developing rat kidney and intestine
J. Biol. Chem. 245, 559 (1970)

102. Bailey, J.M., P.G. Pentcher
Inhibition of rat intestinal and rat kidney mutarotase by actively transported sugars
Am. J. Physiol. 208, 385 (1965)

103. Bailey, J.M., P.G. Pentcher
Distribution of mutarotase in subfractions of rat intestinal mucosa and rat kidney
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 115, 796 (1964)

104. Bailey, J.M., P.G. Pentcher, J. Woo
Distribution of a mutarotase activity in rat tissues and possible function in active transport of sugars
Biochim. Biophys. Acta 94, 124 (1965)

105. Bailey, J.M., P.G. Pentcher
Inhibition of kidney and intestinal mutarotase by actively absorbed sugars.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 14, 161 (1964)

106. Keston, A.S.

Purification of kidney mutarotase: evidence for
proposed unitary sugar transport theory.
Federation Proc. 14, 234 (1955)

107. Hill, J.B., D.S. Cowart

Mutarotase and glucose anomers.

I. Contribution of various organs to the
in vivo mutarotation of exogenous glucose
and the clearance of glucose anomers by the
kidney of the anesthetized dog.

Biochem. Med. 1, 62 (1967)

108. Hill, J.B., R.U.L. Biber, W.D. Huffines

Mutarotase and glucose anomers II. Mutaro-
tase activity in chemically damaged glycosuric
rat kidneys

Biochem. Med. 1, 79 (1967)

109. Sacktor, B., J. Berger

Formation of trehalose from glucose in the
renal cortex.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 35, 796 (1969)

110. Sacktor, B.

Trehalase and the transport of glucose in
the mammalian kidney and intestine.

Proc. Natl. Acad. Sci. US 60, 1007 (1968)

111. Grossman, J.W., B. Sacktor

Histochemical localization of renal trehalase:
demonstration of a tubular site.

Science 161, 571 (1968)

112. van Handel, E.

To trehalose and trehalase function in renal
glucose transport

Science 163, 1075 (1969)

113. Binkley, F., N.L. King
Disaccharidase activity of renal tissue.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 33, 99 (1968)
114. Silverman, M.
Brush border disaccharidase in dog kidney
and their spatial relationship to glucose
transport receptors
J. Clin. Invest. 52, 2486 (1973)
115. Shannon, J.A.
Renal tubular excretion
Physiol. Rev. 19, 63 (1939)
116. Chesney, R.W., B. Sacktor, R. Rowen
The binding of D-glucose to the isolated
luminal membrane of the renal proximal
tubule.
J. Biol. Chem. 248, 2182 (1973)
117. Diedrich, D.F.
Glucose transport carrier in dog kidney:
its concentration and turnover number
Am. J. Physiol. 211, 581 (1966)
118. Chinard, F.P., W.P. Taylor, M.F. Nolan, T. Enns
Transport of glucose by the renal tubule
cells of anesthetized dogs.
Science 125, 736 (1957)
119. Tengström, B.
Renal excretion of galactose in man with
determination of the maximal tubular reab-
sorption for galactose
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21, 321 (1968)

120. Silverman, M., M.A. Aganon, F. P. Chinard
D-Glucose interactions with renal tubule
cell surfaces.
Am. J. Physiol. 218, 735 (1970)
121. Busse, D., L.J. Elsas, L.E. Rosenberg
D-Glucose binding by a brush border fraction
from rabbit renal tubules.
J. Clin. Invest. 47, 1304 (1970)
122. Vogel, G., F. Lauterbach, W. Kroger
Die Bedeutung des Natriums für die renalen
Transporte von Glucose und Para-amino-hippur-
säure.
Pflügers Arch. 283, 151 (1965)
123. Huang, K.C., R.L. Woosley
Renal tubular secretion of L-Glucose
Am. J. Physiol. 214, 342 (1968)
124. Lotspeich, W.D.
Phlorizin and the cellular transport of glucose.
Harvey Lectures 56, 63 (1961)
125. Post, R.L., A.K. Sen, A.S. Rosenthal
A phosphorylated intermediate in adenosine
triphosphate dependent sodium and potassium
transport across kidney membranes.
J. Biol. Chem. 240, 1437 (1965)
126. Natchin, Y.V.
Renal pharmacology: comparative developmental
and cellular aspects
Ann. Rev. of Pharmacology 14, 75 (1974)
127. Csáky, T.Z.
Transport through biological membranes
Ann. Rev. Physiol. 27, 415 (1965)

128. Glossman, N.H. D.M. Neville jr.
Phlorizin receptor in kidney brush border
membranes.
Z. Physiol. Chem. 358, 708 (1972)
129. Silverman, M., M.A. Aganon, F.P. Chinard
Specificity of monosaccharide transport in
dog kidney
Am. J. Physiol. 218, 743 (1970)
130. Silverman, M.
The specificity of transport receptors for
monosaccharides in the dog kidney.
Clin. Res. 19, 812 (1971)
131. Silverman, M.
The chemical and steric determinants governing
sugar interactions with renal tubular
membranes.
Biochim. Biophys. Acta 332, 248 (1974)
132. Segal, S. M. Sosenhaben, C. Rea
Developmental and other characteristics
of α -Methyl-D-glucoside transport by rat
kidney cortex slices.
Biochim. Biophys. Acta 291, 519 (1973)
133. Segal, S., M. Rosenhagen
The effect of extracellular sodium concentration
on α -Methyl-D-glucoside transport in rat
kidney cortex
Biochim. Biophys. Acta 332, 278 (1974)
134. Kleinzeller, A., J. Kolínská, J. Beneš
Transport of monosaccharides in kidney
cortex cells
Biochem. J. 104, 852 (1967)

135. Kleinzeller, A.
Active sugar transport in renal cortex cells:
the electrolyte requirement.
Biochim. Biophys. Acta 211, 277 (1970)
136. Kleinzeller, A., J. Kolínská, J. Beneš
Transport of glucose and galactose in kidney
cortex cells.
Biochem. J. 104, 843 (1967)
137. Kleinzeller, A.
Properties of the Na^+ -independent transport
of 2-Desoxysugars in renal cells.
Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 7 (1972)
138. Shannon, J.A.
Excretion of Inulin, Creatinine, Xylose
and urea in the sheep.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 37, 379 (1937)
139. Shannon, J.A.
Excretion of inulin in the dog.
Am. J. Physiol. 112, 413 (1935)
140. Joliffe, N., J.A. Shannon, H.A. Smith
II. The use of non-metabolized sugars in
the measurement of glomerular filtrate
Am. J. Physiol. 100, 301 (1932)
141. Ullrich, K.J., F. Rumrich, S. Kloss
Specificity and sodium dependence of the
active sugar transport in the proximal
convolution of the rat kidney
Pflügers Arch. 351, 35 (1974)

142. Vogel, G., W. Kroger

Die Bedeutung des Transportes der Konzentration
und der Darbietungsrichtung von Na^+ für
den tubulären Glucose and PAH Transport
Pflügers Arch. 288, 342 (1966)

143. Vogel, G., U. Tervooren, J. Stöckert

Untersuchungen zur Abhängigkeit des renal
tubulären Glucose-Transportes vom Ionen-
Angebot sowie des Na^+ Transportes von Ange-
bot an Glucose
Pflügers Arch. 288, 359 (1966)

144. Ruedas, G., Ch. Weiss

Die Wirkung von Änderungen der Na^+ -Konzentra-
tion im Perfusionsmedium und von Strophantin
auf die Glucoseresorption der isolierten
Rattenniere
Pflügers Arch. 298, 12 (1967)

145. Tudvard, F.

Sugar reabsorption in premature and full
term babies.
Scand. J. Clin. Invest. 1, 281 (1949)

146. Tudvard, F., J. Vesterdal

The maximal tubular transfer of glucose
and para-aminihippurate in premature in-
fants.
Acta Paediatrica 42, 337 (1953)

147. Baker, J.T., L.J. Kleinmann

Glucose reabsorption in the new-born dog
kidney
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 142, 716 (1973)

148. Miller, J.H., R.K. Mc. Donald, N.W. Shock
Age changes in the maximal rate of renal
tubular reabsorption of glucose.
J. Gerontol. 7, 195 (1952)
149. Rabinowitz, L., R.A. Gunther, E.S. Shoji, R.A.
Freedland, E.H. Avery
Effects of high and low protein diets on
sheep renal function and metabolism.
Kidney International 4, 188 (1973)
150. Allgood, R.W.
The renal clearance of J-131 during the
infusion of Na J-131 and Insulin J-131
Diabetes: 10, 7 (1961)
151. Chamberlain, M.J., L. Stimmler
The renal handling of insulin
J. Clin. Invest. 46, 911 (1967)
152. Beck, L.V., N. Fedyuskij
Evidence from combined immunoassay and
radioautography procedures that intact insulin-
¹²⁵J-molecules are concentrated by mouse
kidney proximal tubule cells
Endocrinology 81, 475 (1967)
153. Bourdeau, J.E., R.Y. Chen, F.A. Carone
Insulin uptake in the renal proximale tubule
Am. J. Physiol. 225, 1399 (1973)
154. Elgee, N.J., R.H. Williams, N.D. Lee
Distribution and Degradation studies with
insulin -J¹³¹
J. Clin. Invest. 2, 1252 (1954)

155. Elgee, N.J., R.H. Williams
Degradation of Insulin-J¹³¹ by liver and
kidney in vivo
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 352 (1954)
156. Zaharko, P.S., L.V. Beck, R. Blankenbaker
Roll of the kidney in the disposal of
radioiodinated and non radioioniated
insulin in dogs
Diabetes 15, 680 (1966)
157. Darmady, E.M.
Correlation of renal function and structure
J. Clin. Path. 18, 493 (1965)
158. Stein, O., J. Gross
The localization and metabolism of J¹³¹
Insulin in the muscle and some other tissues
of the rat.
Endocrinology 65, 707 (1959)
159. Worthington, W.C. jr., D.J. Jones, M.G. Buse
Autoradiographic study on Insulin distri-
bution in the rat with special reference
to elastic tissue.
Endocrinology 74, 914 (1964)
160. Nahara, H.T.
Metabolism of Insulin-J¹³¹ and Glukagon
J¹³¹ in the kidney of the rat
Am. J. Physiol. 192, 227 (1958)
161. Farber, S.J., E.G. Berger, D.P. Earle
Effect of diabetes and insulin on the
maximum capacity of the renal tubules to
reabsorb glucose
J. Clin. Invest. 30, 125 (1951)

162. Miller, J.H.
Effect of insulin on maximal rate of renal tubular uptake of glucose in non-diabetic humans
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 84, 322 (1953)
163. Dzurik, R., B. Krajčiči-Lazáry, T.R. Niederland
Glucose metabolism in rat kidney influence of insulin and adrenaline.
J. Physiol. 168, 782 (1963)
164. Eggleton, M.G., A. Shuster
The effect of insulin on the excretion of glucose and phosphate by the kidney of the cat.
J. Physiol. 124, 623 (1954)
165. Flinn, R.B., B. Leboeuf, G.F. Cahill
Metabolism of C^{14} -labeled substrates in kidney cortical slices from normal and alloxan-diabetic rats.
Am. J. Physiol. 200, 508 (1961)
166. Mahler, R.J., Szabo, O.
Insulin action upon insulin-insensitive tissue following impaired degradation of the hormone
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 125, (1967)
167. Teng, C.T.
Studies on carbohydrate metabolism in rat kidney slices II. Effect of alloxan diabetes and insulin administration on glucose uptake and glucose formation
Archives of Biochem. Biophysics 48, 415 (1954)

168. Funder, J.W., D. Feldman, J.D. Edelman
Glucocorticoid receptors in rat kidney:
The binding of tritiated Dexamethasone.
Endocrinology 92, 1005 (1973)
169. Feldman, D., J.W. Funder, J.S. Edelman
Evidence for a new class of corticosterone
receptors in the rat kidney.
Endocrinology 92, 1429 (1973)
170. Giannopoulos, G., Z. Hassan, S. Solomon
Glucocorticoid receptors in fetal and
adult rabbit tissues.
J. Biol. Chem. 249, 2424 (1974)
171. Rea, C., S. Segal
Dibutyryl cyclic adenosine monophosphate
enhancement of α -methyl-D-glucoside
accumulation by kidney cortex slices.
Biochim. Biophys. Acta 311, 615 (1973)
172. Reynolds, R., S. Segal
Effects of dibutyryl cyclic AMP on α -
methyl-D-glucoside accumulation in rabbit
kidney.
Am. J. Physiol. 226, 791 (1974)
173. Bode, F., K. Baumann, D.F. Diedrich
Inhibition of ^3H -Phlorizin binding to
isolated kidney brush border membranes
by phlorizin-like compounds.
Biochim. Biophys. Acta 290, 134 (1972)
174. Glossmann, H., D.M. Neviell jr.
Phlorizin receptors in isolated kidney
brush border membranes
J. Biol. Chem. 247, 7779 (1972)

175. Busse, D., L.J. Elsas, L.E. Rosenberg
Uptake of D-Glucose by renal tubule membranes.
J. Biol. Chem. 247, 1188 (1972)
176. Lee, J.B., V.K. Vance, G.F. Chahill jr.
Metabolism of ^{14}C -labeled substrates by rabbit kidney cortex and medulla.
Am. J. Physiol. 203, 27 (1962)
177. Russel, J.A., A.E. Wilhelmi
Gluconeogenesis in kidney tissues of the adrenalectomized rat.
J. Biol. Chem. 140, 747 (1941)
178. Benoy, M.D., A.C. Elliot
The metabolism of lactic and pyruvic acids in normal and tumour tissues. II. Synthesis of carbohydrate.
Biochem. J. 31, 1268 (1937)
179. Elsas, L.J. II, R.C. Macdonnel jr.
Hexose transport and phosphorylation by Hamster kidney cortex slices and everted jejunal rings.
Biochim. Biophys. Acta 255, 948 (1972)
180. Rea, C. , S. Segal
ATP content of rat kidney cortex slices.
Realtion of α -Aminoiso-butyric acid uptake.
Kidney Intern. 2, 101 (1972)
181. Crane, R.K.
Absorption of sugars
In: Handbook of Physiolygy, Section 6: Alimentary Canal, Vol. III, pp 1323-1351; ed. C.F. Code and W. Heidel,
Am. Physiol. Soc. Washington, D.C., 1968

182. Ballard, F.J., R.W. Hanson, D.S. Kronfeld
Gluconeogenesis and lipogenesis in tissue
from ruminant and nonruminant animals
Federation Proc. 28, 218 (1969)
183. Jarrett, J.G., B.J. Potter
Insulin Tolerance and Hypoglycaemic con-
vulsions in sheep
Aus. J. Expt. Biol. 31, 311 (1953)
184. Jarrett, J.G., O.H. Filsell
Hexokinase activity of sheep, lamb and rat
tissue.
Aus. J. Expt. Biol. 36, 433 (1958)
185. Manns, J.G., J.M. Boda
Insulin release by acetate, propionate
butyrate and glucose in lambs and adult
sheep.
Am. J. Physiol. 212, 747 (1967)
186. Jarrett, J.G., B.J. Potter
Carbohydrate metabolism in the young lamb
Aus. J. Expt. Biol. 30, 207 (1952)
187. Jarrett, J.G., B.J. Potter
Carbohydrate metabolism in the young lamb
Aus. J. Expt. Biol. Med. Sci. 93, 423 (1964)
188. Webbe, D.W., H.H. Head, C.J. Wilcox
Effect of age and diet on fasting blood and
plasma glucose levels, plasma nonesteri-
fied fatty acid levels, glucose tolerance
in dairy calves
J. Dairy Sci. 52, 2007 (1969)

189. Young, J.W., E.O. Otchere, A. Trenkle, N.L. Jacobsen
Effect of age on glucose reducing sugars and plasma insulin in blood of milk-fed calves
J. Nutrition 100, 1267 (1970)
190. Stern, J.S., C.A. Baile, J. Mayer
Growth hormone, insulin and glucose in suckling, weanling and mature ruminants.
J. Dairy Sci. 54, 1052 (1971)
191. Call, J.L., G.E. Mitchell jr., D.G. Ely, C.O. Little, R.E. Tucher
Amino acids, volatile fatty acids and glucose in plasma of insulin treated sheep.
J. Animal Sci. 34, 767 (1972)
192. Morgan, H.E., D.M. Regen, E.R. Park
Identification of a mobile carrier mediated sugar transport system in muscle
J. Biol. Chem. 239, 369 (1964)
193. Winegard, A.J., A.E. Renold
Studies on rat adipose tissue in vitro
J. Biol. Chem. 233, 267 (1958)
194. Bewsher, P.D., C.C. Hillmann, J. Ashmore
Effects of nethalide on insulin activity and binding by rat muscle and adipose tissue.
Mol Pharmacol. 2, 227 (1966)
195. Bleehan, N.M., R.B. Fisher
The action of insulin in the isolated rat heart
J. Physiol. London 123, 260 (1954)

196. Cadenas, E., H. Kaji, C.R. Park, H. Rasmussen
Inhibition of the insulin effect on sugar
transport by N-ethyl-maleimide
J. Biol. Chem. 64, 63 (1961)
197. Fisher, R.B., D.B. Lindsay
The action of insulin on the penetration
of sugars into the perfused heart.
J. Physiol. London 131, 526 (1956)
198. Garratt, C.J., R.J. Jarrett
The relationship between insulin asso-
ciation with tissues and insulin action.
Biochim. Biophys. Acta 121, 143 (1966)
199. Haft, D.J., A. Mirsky, G. Perisutti
Influence of Insulin on uptake of mono-
saccharides by the isolated rat diaphragm.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 82, 60 (1953)
200. Hechter, O., J.D.K. Halkerston
On the action of mammalian hormones
The Hormones Vol. 5 New York Academy Press
p. 697 (1964)
201. Helmreich, E., C.F. Cori
Studies of tissue permeability II. The
distribution of pentoses between plasma
and muscle
J. Biol. Chem. 224, 663 (1957)
202. Tonderson, M.J., E.H. Morgan, C.R. Park
Regulation of glucose uptake in muscle
IV. The effect hypophysectomy on glucose
transport, phosphorylation and insulin
sensitivity in the isolated, perfused heart
J. Biol. Chem. 263, 273 (1961)

203. Kipnis, D.M., C.F. Cori
Studies of tissue permeability
III. Effect of insulin on pentose uptake
by the diaphragm..
J. Biol. Chem. 224, 681 (1957)
204. Krah1, M.E.
The effect of insulin and pituitary
hormones on glucose uptake in muscle.
Am. New York Acad. Sci. 54, 649 (1951)
205. Krah1, M.E., C.F. Cori
The uptake of glucose by the isolated dia-
phragm of normal, diabetic and adrenalecto-
miced rats
J. Biol. Chem. 170, 607 (1947)
206. Levine, R.
Cell membrane as a primary site of
insulin action
Federation Proc. 24, 1071 (1965)
207. Morgan, H.E., M.J. Henderson, P.M. Regen,
C.R. Park
Regulation of glucose-uptake in muscle.
I. Effects of insulin and anoxia on
glucose-transport and phosphorylation in
the isolated, perfused heart of normal rats.
J. Biol. Chem. 236, 253 (1961)
208. Morgan, H.E., M.J. Henderson, D.M. Regen, C.R. Park
Regulation of glucose uptake in muscle
II. Rate-limiting steps and effects of
insulin and anoxia in heart muscle from
diabetic rats
J. Biol. Chem. 236, 262 (1961)

209. Morgan, H.E., J.R. Neely, R.E. Wood, C. Liebecq,
H. Liebermeister, C.R. Park
Factors affecting glucose transport in
heart muscle and erythrocytes
Federation. Proc. 24, 1040 (1965)
210. Park, C.R., D. Rainwein, M.J. Henderson, E. Cadenas,
H. E. Morgan
The action of insulin on the transport of
glucose through the cell membrane.
Am. J. Med. 26, 674 (1959)
211. Park, C.R.
The action of insulin on glucose uptake by
muscle.
J. Clin. Invest. 32, 593 (1953)
212. Park, .R., R.L. Post, C.F. Kalman, J.H. Wright
jr., L.H. Johnson, E.H. Morgan
The transport of glucose and other sugars
across cell membranes and the effect of
insulin
Ciba Colloquia on endocrinology Boston,
Little Brown 9, 240 (1956)
ed. by G.E. Wolstenhome and C.M. O'Connor
213. Park, C.R., J. Bornstein, R.L. Post
Effect of insulin on free glucose content
of rat diaphragen.
Am. J. Physiol. 182, 12 (1955)
214. Park, C.R., Johnson
Effect of insulin on transport of glucose
and galactose into cells of rat muscle and
brain.
Amer. J. Physiol. 182, 17 (1955)

215. Randle, P.J., G.H. Smith
Regulation of glucose uptake by muscle
I. The effect of insulin, anaerobiosis
and cell poisons on the uptake of glucose
and release of potassium by isolated rat
diaphragm.
Biochem. J. 70, 490 (1958)
216. Ross, E.J.
Insulin and the permeability of cell mem-
branes to glucose
Nature 171, 125 (1953)
217. Stadie, W.C., N. Hangaard, M. Vaughan
Studies of insulin binding with isotopi-
cally labeled insulin
J. Biol. Chem. 199, 729 (1952)
218. Nillee, C.A., A.B. Hastings
The metabolism of C¹⁴-labelled glucose
by the rat diaphragm in vitro
J. Biol. Chem. 179, 673 (1949)
219. Butcher, R.W., G.A. Robison, J.G. Hardman,
E.W. Sutherland
The role of cyclic AMP in hormone actions
Advances in Enzyme Regulation
6, 357 (1968)
220. Melson, G.L., L.R. Chase, G.D. Aurbach
Parathyroidhormon-sensitive adenyl-cyclase
in isolated renal tubules.
Endocrinology 86, 511 (1970)
221. Linarelli, L.B.
Newborn urinary cyclic AMP and developmental
renal responsiveness to parathyroid-hormone.
Pediatrics 50, 14 (1972)

222. Agus, Z.S., J.B. Puschett, D. Senesky, M. Goldberg
Mode of action of parathyroid hormone and
cyclic adenosine 3'5' monophosphate on renal
tubular phosphate reabsorption in the dog.
J. Clin. Invest. 50, 617 (1971)
223. Streeto, J.M.
Renal cortical adenylyl cyclase: effect of
parathyroid hormone and calcium.
Metabolism 18, 968 (1969)
224. Butlen, D., S. Jard
Renal handling of 3'5' cyclic AMP in the rat.
Pflügers Arch. 331, 172 (1972)
225. Liddle, G.W., J.C. Hardman
Cyclic adenosine monophosphate as a mediator
of hormone action.
N. England J. Med. 285, 560 (1971)
226. Chase, L.R., S.A. Fedak, G.D. Aurbach
Activation of skeletal adenylyl-cyclase by
parathyroidhormone in vitro
Endocrinology 84, 761 (1969)
227. Chase, L.R., G.D. Aurbach
Parathyroid function and the renal excretion
of 3'5' adenylic acid.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 58, 518 (1967)
228. Chase, L.R., G.L. Melson, G.D. Aurbach
Pseudoparathyroidism: defective excretion
of 3'5' AMP in response to parathyroid
hormon.
J. Clin. Invest. 48, 1832 (1969)

229. Chase, L.R., G.D. Aurbach
Renal adenylyl cyclase: anatomically separate sites for parathyroid hormone and vasopressin.
Science 159, 545 (1968)
230. Dousa, T.P.
Effects of hormones on cyclic AMP formation in kidneys of nonmammalian vertebrates
Am. J. Physiol. 226, 1193 (1974)
231. Dousa, R. and J. Rycklik
The effect of parathyroid hormone on adenylyl cyclase in rat kidney
Biochim. Biophys. Acta 158, 484 (1968)
232. Kaminsky, N.J.
Effects of parathyroid hormone on Plasma and urinary adenosine 3'5' monophosphate in man.
J. Clin. Invest. 49, 2387 (1970)
233. Marcus, R., G.D. Aurbach
Bioassay of parathyroid hormone in vitro with a stable preparation of adenylyl cyclase from rat kidney.
Endocrinology 85, 801 (1969)
234. Nagata, N., H. Rasmussen
Parathyroid hormone and renal cell metabolism.
Biochemistry 7, 3728 (1968)
235. Scutcliffe, H.S., J. Martin. J.A. Eisman. R. Pelcyle
Binding of parathyroid hormone to bovine kidney cortex plasma membranes
Biochem. J. 134, 913 (1973)

236. Landau, B.R.

Gluconeogenesis and pyruvate metabolism
in rat kidney in vitro
Endocrinology 67, 744 (1960)

237. Bowman, R.H.

Gluconeogenesis in the isolated perfused
rat kidney.

J. Biol. Chem. 245, 1604 (1970)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich mich besonders bedanken bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Erwin Scharrer, der mich bei der Durchführung meiner Untersuchungen stets aufs sorgfältigste beraten hat.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft angefertigt.

LEBENS LAUF

Am 18.2.1949 wurde ich als Sohn des Schulamtsdirektors Helmut Scholl und seiner Ehefrau Erna, geb. Pflügel, in Altheim, Krs. Buchen, geboren. 1955 wurde ich in die Volksschule eingeschult, trat 1959 in das Gymnasium über und legte 1967 das Abitur am Theodor-Heuß-Gymnasium in Heilbronn ab.

Im Wintersemester 1967 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Universität München. Nachdem ich am 28. September 1972 meine Tierärztliche Prüfung mit dem dritten Teil abschloß, erhielt ich im Februar 1973 vom Bayrischen Staatsministerium des Innern meine Bestallung als Tierarzt.

Seit Februar 1972 arbeite ich am Institut für Tierphysiologie unter Anleitung von Herrn Privatdozent Dr. Scharrer an meiner Dissertation.

Seit dem 10.10.1970 bin ich mit Brigitte, geb. Läßle verheiratet und habe zwei Kinder.

